

Année 2023/2024

N°

Thèse

Pour le
DOCTORAT EN MEDECINE

Diplôme d'État

par

Eiryann HUMBERT

Née le 13 septembre 1997 à Lillebonne (76)

**Efficacité des traitements systémiques des lésions du spectre de la leucoplasie
verruqueuse proliférative : étude rétrospective de 25 cas au sein du GEMUB
(Groupe d'Étude de la Muqueuse Buccale)**

Présentée et soutenue publiquement le 9 octobre 2024 devant un jury composé de :

Président du Jury : Professeur émérite Loïc VAILLANT, Dermatologie-Vénéréologie, Faculté de Médecine –
Tours

Membres du Jury :

Dr Zoha MAAKAROUN-VERMESSE, Médecine Interne et Maladies infectieuses, PH, CHU – Tours

Dr Diane MARCE, Dermatologie-Vénéréologie, CCA, Faculté de Médecine – Tours

Directeur de thèse : Professeur Mahtab SAMIMI, Dermatologie-Vénéréologie, Faculté de Médecine – Tours

UNIVERSITE DE TOURS FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

DOYEN

Pr Denis ANGOULVANT

VICE-DOYEN

Pr David BAKHOS

ASSESSEURS

Pr Philippe GATAULT, Pédagogie
Pr Caroline DIGUISTO, Relations internationales
Pr Clarisse DIBAO-DINA, Médecine générale
Pr Pierre-Henri DUCLUZEAU, Formation Médicale Continue
Pr Hélène BLASCO, Recherche
Pr Pauline SAINT-MARTIN, Vie étudiante

RESPONSABLE ADMINISTRATIVE

Mme Carole ACCOLAS

DOYENS HONORAIRES

Pr Emile ARON (†) – 1962-1966
Directeur de l'Ecole de Médecine - 1947-1962
Pr Georges DESBUQUOIS (†) – 1966-1972
Pr André GOUAZE (†) – 1972-1994
Pr Jean-Claude ROLLAND – 1994-2004
Pr Dominique PERROTIN – 2004-2014
Pr Patrice DIOT – 2014-2024

PROFESSEURS EMERITES

Pr Daniel ALISON
Pr Gilles BODY
Pr Philippe COLOMBAT
Pr Etienne DANQUECHIN-DORVAL
Pr Patrice DIOT
Pr Luc FAVARD
Pr Bernard FOUQUET
Pr Yves GRUEL
Pr Frédéric PATAT
Pr Loïc VAILLANT

PROFESSEURS HONORAIRES

P. ANTHONIOZ – P. ARBEILLE – A. AUDURIER – A. AUTRET – D. BABUTY – C. BARTHELEMY – J.L. BAULIEU – C. BERGER – JC. BESNARD – P. BEUTTER – C. BONNARD – P. BONNET – P. BOUGNOUX – P. BURDIN – L. CASTELLANI – J. CHANDENIER – A. CHANTEPIE – B. CHARBONNIER – P. CHOUTET – T. CONSTANS – C. COUET – L. DE LA LANDE DE CALAN – P. DUMONT – J.P. FAUCHIER – F. FETISSOF – J. FUSCIARDI – P. GAILLARD – G. GINIES – D. GOGA – A. GOUDEAU – J.L. GUILMOT – O. HAILLOT – N. HUTEN – M. JAN – J.P. LAMAGNERE – F. LAMISSE – Y. LANSON – O. LE FLOCH – Y. LEBRANCHU – E. LECA – P. LECOMTE – AM. LEHR-DRYLEWICZ – E. LEMARIE – G. LEROY – G. LORETTE – M. MARCHAND – C. MAURAGE – C. MERCIER – J. MOLINE – C. MORAIN – J.P. MUH – J. MURAT – H. NIVET – D. PERROTIN – L. POURCELOT – R. QUENTIN – P. RAYNAUD – D. RICHARD-LENOBLE – A. ROBIER – J.C. ROLLAND – P. ROSSET – D. ROYERE – A. SAINDELLE – E. SALIBA – J.J. SANTINI – D. SAUVAGE – D. SIRINELLI – J. WEILL

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

AMELOT Aymeric	Neurochirurgie
ANDRES Christian.....	Biochimie et biologie moléculaire
ANGOULVANT Denis	Cardiologie
APETOH Lionel.....	Immunologie
AUDEMARD-VERGER Alexandra.....	Médecine interne
AUPART Michel.....	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BACLE Guillaume.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BAKHOS David.....	Oto-rhino-laryngologie
BALLON Nicolas.....	Psychiatrie ; addictologie
BARILLOT Isabelle	Cancérologie ; radiothérapie
BARON Christophe	Immunologie
BEJAN-ANGOULVANT Théodora.....	Pharmacologie clinique
BERHOUE Julien.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BERNARD Anne	Cardiologie
BERNARD Louis	Maladies infectieuses et maladies tropicales
BLANCHARD-LAUMONNIER Emmanuelle	Biologie cellulaire
BLASCO Hélène.....	Biochimie et biologie moléculaire
BONNET-BRILHAULT Frédérique.....	Physiologie
BOULOUIS Grégoire	Radiologie et imagerie médicale
BOURGUIGNON Thierry	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BRILHAULT Jean.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BRUNAULT Paul.....	Psychiatrie d'adultes, addictologie
BRUNEREAU Laurent.....	Radiologie et imagerie médicale
BRUYERE Franck.....	Urologie
BUCHLER Matthias.....	Néphrologie
CAILLE Agnès	Biostat., informatique médical et technologies de communication
CALAIS Gilles.....	Cancérologie, radiothérapie
CAMUS Vincent.....	Psychiatrie d'adultes
CORCIA Philippe.....	Neurologie
COTTIER Jean-Philippe	Radiologie et imagerie médicale
DEQUIN Pierre-François	Thérapeutique
DESMIDT Thomas.....	Psychiatrie
DESOUBEUX Guillaume	Parasitologie et mycologie
DESTRIEUX Christophe	Anatomie
DI GUISTO Caroline.....	Gynécologie obstétrique
DU BOUEXIC de PINIEUX Gonzague	Anatomie & cytologie pathologiques
DUCLUZEAU Pierre-Henri.....	Endocrinologie, diabétologie, et nutrition
EHRMANN Stephan.....	Médecine intensive – réanimation
EL HAGE Wissam.....	Psychiatrie adultes
ELKRIEF Laure	Hépatologie – gastroentérologie
ESPITALIER Fabien.....	Anesthésiologie et réanimation, médecine d'urgence
FAUCHIER Laurent	Cardiologie
FOUGERE Bertrand	Gériatrie
FRANCOIS Patrick.....	Neurochirurgie
FROMONT-HANKARD Gaëlle	Anatomie & cytologie pathologiques
GATAULT Philippe	Néphrologie
GAUDY-GRAFFIN Catherine	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
GOUPILLE Philippe.....	Rhumatologie
GUERIF Fabrice.....	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
GUILLON Antoine	Médecine intensive – réanimation
GUILLON-GRAMMATICO Leslie	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
GUYETANT Serge	Anatomie et cytologie pathologiques
GYAN Emmanuel	Hématologie, transfusion
HALIMI Jean-Michel.....	Thérapeutique
HANKARD Régis	Pédiatrie
HERAULT Olivier	Hématologie, transfusion
HERBRETEAU Denis	Radiologie et imagerie médicale
HOURIOUX Christophe	Biologie cellulaire
IVANES Fabrice.....	Physiologie
LABARTHE François	Pédiatrie
LAFFON Marc	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale, médecine d'urgence
LARDY Hubert	Chirurgie infantile
LARIBI Saïd.....	Médecine d'urgence
LARTIGUE Marie-Frédérique.....	Bactériologie-virologie

LAURE Boris.....	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
LE NAIL Louis-Romée	Cancérologie, radiothérapie
LECOMTE Thierry	Gastroentérologie, hépatologie
LEFORT Bruno.....	Pédiatrie
LEGRAS Antoine	Chirurgie thoracique
LEMAIGNEN Adrien	Maladies infectieuses
LESCANNE Emmanuel	Oto-rhino-laryngologie
LEVESQUE Éric	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale, médecine d'urgence
LINASSIER Claude	Cancérologie, radiothérapie
MACHET Laurent	Dermato-vénéréologie
MAILLOT François	Médecine interne
MARCHAND-ADAM Sylvain	Pneumologie
MARRET Henri.....	Gynécologie-obstétrique
MARUANI Annabel	Dermatologie-vénéréologie
MEREGHETTI Laurent.....	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
MITANCHEZ Delphine	Pédiatrie
MOREL Baptiste.....	Radiologie pédiatrique
MORINIERE Sylvain	Oto-rhino-laryngologie
MOUSSATA Driffa	Gastro-entérologie
MULLEMAN Denis.....	Rhumatologie
ODENT Thierry	Chirurgie infantile
OUAISSI Mehdi	Chirurgie digestive
OULDAMER Lobna.....	Gynécologie-obstétrique
PAINTAUD Gilles	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
PARE Arnaud	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
PASI Marco.....	Neurologie
PERROTIN Franck.....	Gynécologie-obstétrique
PISELLA Pierre-Jean.....	Ophtalmologie
PLANTIER Laurent.....	Physiologie
REMERAND Francis.....	Anesthésiologie et réanimation, médecine d'urgence
ROINGEARD Philippe.....	Biologie cellulaire
RUSCH Emmanuel.....	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
SAINT-MARTIN Pauline	Médecine légale et droit de la santé
SALAME Ephrem.....	Chirurgie digestive
SAMIMI Mahtab	Dermatologie-vénéréologie
SANTIAGO-RIBEIRO Maria	Biophysique et médecine nucléaire
SAUTENET-BIGOT Bénédicte.....	Thérapeutique
THOMAS-CASTELNAU Pierre	Pédiatrie
TOUTAIN Annick	Génétique
VOURC'H Patrick.....	Biochimie et biologie moléculaire
WATIER Hervé	Immunologie
ZEMMOURA Ilyess	Neurochirurgie

PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

DIBAO-DINA Clarisse
LEBEAU Jean-Pierre

PROFESSEURS ASSOCIES

LIMA MALDONADO Igor.....Anatomie
MALLET Donatien.....Soins palliatifs

PROFESSEUR CERTIFIE DU 2ND DEGRE

MC CARTHY Catherine.....Anglais

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

CANCEL Mathilde	Cancérologie, radiothérapie
CARVAJAL-ALLEGRIA Guillermo.....	Rhumatologie
CHESNAY Adélaïde.....	Parasitologie et mycologie
CLEMENTY Nicolas.....	Cardiologie
DE FREMINVILLE Jean-Baptiste.....	Cardiologie
DOMELIER Anne-Sophie	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
DUFOUR Diane	Biophysique et médecine nucléaire
FOUQUET-BERGEMER Anne-Marie	Anatomie et cytologie pathologiques
GARGOT Thomas	Pédopsychiatrie
GOUILLEUX Valérie	Immunologie
HOARAU Cyrille.....	Immunologie
KERVARREC Thibault.....	Anatomie et cytologie pathologiques
KHANNA Raoul Kanav	Ophtalmologie
LE GUELLEC Chantal.....	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
LEDUCQ Sophie	Dermatologie
LEJEUNE Julien.....	Hématologie, transfusion
MACHET Marie-Christine	Anatomie et cytologie pathologiques
MOUMNEH Thomas.....	Médecine d'urgence
PIVER Éric.....	Biochimie et biologie moléculaire
RAVALET Noémie	Hématologie, transfusion
ROUMY Jérôme	Biophysique et médecine nucléaire
STANDLEY-MIQUELESTORENA Elodie.....	Anatomie et cytologie pathologiques
STEFIC Karl	Bactériologie
TERNANT David.....	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
VAYNE Caroline.....	Hématologie, transfusion
VUILLAUME-WINTER Marie-Laure.....	Génétique

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

AGUILLON-HERNANDEZ Nadia.....	Neurosciences
BLANC Romuald	Orthophonie
EL AKIKI Carole.....	Orthophonie
NICOGLU Antonine.....	Philosophie – histoire des sciences et des techniques
PATIENT Romuald	Biologie cellulaire
RENOUX-JACQUET Cécile	Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES

AUMARECHAL Alain	Médecine Générale
BARBEAU Ludvine	Médecine Générale
CHAMANT Christelle	Médecine Générale
ETTORI Isabelle.....	Médecine Générale
MOLINA Valérie	Médecine Générale
PAUTRAT Maxime	Médecine Générale
PHILIPPE Laurence.....	Médecine Générale
RUIZ Christophe	Médecine Générale
SAMKO Boris.....	Médecine Générale

CHERCHEURS INSERM - CNRS - INRAE

BECKER Jérôme.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
BOUAKAZ Ayache	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
BOUTIN Hervé.....	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
BRIARD Benoît.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
CHALON Sylvie	Directrice de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
DE ROCQUIGNY Hugues.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1259
ESCOFFRE Jean-Michel.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
GILLOT Philippe	Chargé de Recherche Inrae – UMR Inrae 1282
GOMOT Marie	Chargée de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
GOUILLEUX Fabrice	Directeur de Recherche CNRS – UMR Inserm 1100
GUEGUINOU Maxime	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1069
HAASE Georg	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
HENRI Sandrine	Directrice de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
HEUZE-VOURCH Nathalie.....	Directrice de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
KORKMAZ Brice.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
LABOUTE Thibaut.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
LATINUS Marianne	Chargée de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
LAUMONNIER Frédéric.....	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
LE MERRER Julie	Directrice de Recherche CNRS – UMR Inserm 1253
MAMMANO Fabrizio	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1259
PAGET Christophe	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
RAOUL William	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1069
SECHER Thomas.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
SI TAHAR Mustapha.....	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
SUREAU Camille	Directrice de Recherche émérite CNRS – UMR Inserm 1259
TANTI Arnaud	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
WARDAK Claire	Chargée de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253

CHARGES D'ENSEIGNEMENT

Pour l'éthique médicale

BIRMELE Béatrice.....Praticien Hospitalier

Pour la médecine manuelle et l'ostéopathie médicale

LAMANDE Marc

Pour l'orthophonie

BATAILLE Magalie.....Orthophoniste
 CLOUTOUR Nathalie

CORBINEAU Mathilde

HARIVEL OUALLI Ingrid

IMBERT Mélanie.....Orthophoniste

SIZARET Eva

Pour l'orthoptie

BOULNOIS Sandrine.....Orthoptiste

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des enseignants et enseignantes
de cette Faculté,
de mes chers condisciples
et selon la tradition d'Hippocrate,
je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur
et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits aux indigents,
et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis(e) dans l'intérieur des maisons, mes yeux
ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira
les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas
à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux(euse) et reconnaissant(e) envers mes Maîtres,
je rendrai à leurs enfants
l'instruction que j'ai reçue de leurs parents.

Que les hommes et les femmes m'accordent leur estime
si je suis fidèle à mes promesses.
Que je sois couvert(e) d'opprobre
et méprisé(e) de mes confrères et consœurs
si j'y manque.

REMERCIEMENTS

Je tiens ici à remercier l'ensemble des personnes ayant permis à cette thèse de voir le jour.

Au président du Jury,

Monsieur le Professeur Loïc VAILLANT, pour avoir accepté de présider ma thèse. C'est un honneur de pouvoir vous présenter ce travail considérant votre expertise reconnue en cancérologie et en muqueuses buccales. Veuillez croire à mes plus sincères remerciements pour votre engagement dans ce rôle.

A ma directrice de thèse,

Madame le Professeur Mahtab SAMIMI, pour m'avoir encadrée avec une rigueur et un soutien exceptionnels tout au long de ce travail. Je te remercie infiniment pour ta disponibilité et ta réactivité. Tu es véritablement inspirante tant sur le plan professionnel que personnel.

Aux membres du Jury,

Docteur Diane MARCE, la personne m'a le plus appris au cours de mon internat. Merci pour ta présence lors de mes moments de doute, avoir toujours les bons mots pour me rassurer et me remotiver. J'admire profondément ta bienveillance, ta douceur et ton calme, et j'espère pouvoir un jour atteindre ne serait-ce que la moitié de ces qualités.

Docteur Zoha MAAKAROUN-VERMESSE, merci d'avoir tout initié en me transmettant un peu par hasard cette vocation à travers le récit d'une journée de travail. Merci de m'avoir offert l'opportunité de découvrir le monde de la médecine si tôt, et de m'avoir accompagnée dans toutes les étapes qui ont suivi ensuite. Je sais pourquoi et grâce à qui je suis ici aujourd'hui, et mon stéthoscope dans ma poche me le rappelle chaque jour. Merci mille fois.

Au chef de service de dermatologie,

Monsieur le Professeur Laurent MACHET, pour la générosité avec laquelle vous partagez votre savoir, prenez le temps de nous écouter, répondez à nos questions et nous rassurez. Votre capacité à prendre du recul face aux situations complexes et à instaurer une atmosphère de paix dans le service de dermatologie est profondément appréciée par chacun d'entre nous.

Aux différents médecins qui m'ont formée au cours de mon internat,

Docteur Tanguy ALLARD, Docteur Guido BENS, Docteur Raphaëlle BINOIS, Docteur Audrey BISSON-PATOUE, Docteur Aurélie BOURDAIS-SALLOT, Docteur Jean-Paul CLAUDEL, Docteur Agnès D'ALTEROCHE, Docteur Marion DELAPLACE, Docteur Éric ESTÈVE, Docteur Antoine FINON, Docteur Nathalie FORME, Docteur Nada IBRAHIM-NASSER, Docteur Emmanuelle LE BIDRE, Docteur Jacques LULIN et Docteur Julia ZARAGOZA, vous êtes tous uniques, chacun pratiquant une médecine à son image. J'ai eu la chance de passer des heures précieuses à vos côtés, apprenant de chacun d'entre vous. Merci infiniment à tous.

Docteur Marie ALBERT, Docteur Anne-Guillemette MOINEAU, Docteur Charlotte MOREAU, Docteur Alice MOUCHARD, Docteur Jordan ORLY, Docteur Cassandre POTTIER, Docteur Marion ROLLAND et Docteur Laura STEINMAYER, merci pour tout ce que vous m'avez appris ainsi que pour votre soutien et votre amitié tout au long de ce parcours. J'ai hâte de bientôt faire partie de vos collègues.

A mes co-internes de stage,

Louis, Marion A, Claire D, Claire LH, Margueritte, Arnaud, Jeanne, Leria, Marion P, Rémi et Thomas, pour votre soutien dans les moments de galère et pour souvent réussir à me faire décompresser. Vous avez rendu mon internat bien plus agréable.

Cécilia et Louise, merci particulièrement à vous deux, d'avoir été de si bonnes colocataires, collègues, amies et confidentes. Je suis vraiment heureuse de m'accorder aussi bien avec vous, et je pense qu'on forme ensemble une super équipe.

Charlotte, Edo, Ines, Kim, Leila, Mathilde, Quentin, Suzanne et Victor, les non-dermatologues que j'ai eu la chance de rencontrer, pour m'avoir fait autant rire pendant nos journées de travail et autour des verres qu'on a partagés.

A ma famille,

A mes parents, depuis toujours vous êtes mon plus grand soutien, et votre présence a été d'autant plus essentielle au cours de ces 10 dernières années. Je sais à quel point vous vous êtes investis dans mes études et tout ce que vous avez mis en place pour me permettre de réussir au mieux. Vous faites partie de chaque étape de mon parcours. Je suis fière d'être votre fille.

A mes sœurs, merci à vous aussi pour votre soutien sans faille, particulièrement cette année où vous m'avez montré la force de nos liens. J'espère pouvoir continuer encore longtemps à vous enchainer avec mes belles histoires qui vous font grimacer, et continuer à ne pas tout comprendre de vos métiers aux noms flous. Je vous aime.

A mes grands-parents et à Jean, je sais à quel point vous pensez à nous et à quel point notre bonheur vous réjouit. Vous êtes les racines solides de notre belle famille. Des deux côtés, je ne connais pas de meilleur exemple de vie saine. Je suis fière d'être le premier toubib de cette famille !

A mon parrain et ma marraine, vous avez toujours été témoins de mes avancées. De plus ou moins loin, je sais que vous veillez constamment sur moi. Merci pour ça.

A FX, Manon et Aline, c'est vraiment chouette d'avoir découvert tardivement cette extension de la famille. On se donne rendez-vous au même endroit dans quelques années, autour de Manon !

A mes amis,

Adélie, Claire-Emma, Jeanne-Adélie, Mathilde, Solène et Valentine, merci d'être mes fidèles amies pour la vie. Chaque moment passé avec vous est une véritable bouffée d'air frais et de bonheur. Merci de vous montrer si compréhensives et disponibles. J'ai hâte de voir ce que la vie nous réserve et j'espère qu'on finira toutes ensemble dans de longues années sur notre TITAN'EHPAD.

Marine, Solène et Sterenn pour avoir été mes meilleures « co-internes » avant l'heure, au quartier Gallieni. Nos journées passées ensemble me manquent. Nos rendez-vous une à deux fois par an sont bien trop rares mais chaque fois que je suis à vos côtés, je me sens toujours aussi bien qu'avant.

Céline, Charlotte, Clara, Léa et Marc, merci à vous, parce que sans vivre ensemble on se connaît quand même par cœur après tout ce temps passé à la BU, au RU, à Plum', en vacances et à travers le monde. L'énergie qui se dégage de notre groupe nous permet de tout surmonter, à vos côtés tout devient possible, on l'a déjà prouvé trop de fois.

Diana, tu es ma plus grande amie, celle qui connaît toute ma vie et avec qui j'ai grandi. J'ai vraiment de la chance de t'avoir et sache que tu auras toujours ta place au premier rang pour tous les événements à venir.

Enfin,

A mon grand-père.

Efficacité des traitements systémiques des lésions du spectre de la leucoplasie verruqueuse proliférative : étude rétrospective de 25 cas au sein du GEMUB (Groupe d'Étude de la Muqueuse Buccale).

Résumé :

Introduction : La leucoplasie verruqueuse proliférative (LVP) est une pathologie rare à risque élevé de transformation maligne. Notre objectif était d'évaluer l'efficacité des traitements systémiques sur les lésions du spectre LVP.

Matériel et méthodes : Cette étude rétrospective multicentrique menée au sein du Groupe d'Étude de la Muqueuse Buccale a inclus des patients ayant reçu un traitement systémique pour une LVP. L'efficacité de chaque ligne de traitement était évaluée comme une réponse complète (RC) ou partielle (RP), une stabilité (SD) ou une progression (PD).

Résultats : Parmi 9 hôpitaux français, 25 patients ont été inclus, ayant reçu 42 lignes de traitements systémiques constituées de 11 molécules. Les réponses observées étaient une RC chez 2 patients (4,8%), une RP chez 14 patients (33,3%), une SD chez 16 patients (38,1%), une PD chez 10 patients (23,8%). Les traitements les plus fréquemment administrés étaient les rétinoïdes, le méthotrexate et les inhibiteurs de l'EGFR (EGFRi), qui ont permis une réponse dans 37,5%, 50,0% et 71,4% des cas. Une rechute est survenue chez 12/16 répondeurs (75,0%). Après un suivi médian de 63,2 mois, 36% des patients étaient décédés de la maladie. Le taux de survie spécifique à 5 ans était de 74,7% (IC 95% 55,4-93,9).

Discussion : Les rétinoïdes n'ont permis que peu de réponses et de courte durée. Le méthotrexate et les EGFRi semblaient les thérapies les plus efficaces. L'étude était limitée par l'hétérogénéité des schémas d'administration, l'hétérogénéité des lésions du spectre de LVP et l'absence d'un outil de mesure standardisé.

Conclusions : Cette étude représente la plus grande série rapportant l'efficacité des thérapies systémiques de la LVP. Le méthotrexate et les EGFRi semblent être les thérapies les plus efficaces, mais avec un risque élevé de rechute.

Mots clés : leucoplasie verruqueuse proliférative, carcinome verruqueux, traitement systémique.

Efficacy of systemic treatments for proliferative verrucous leukoplakia: a retrospective multicenter series of 25 cases.

Abstract:

Introduction: Proliferative verrucous leukoplakia (PVL) is a rare condition with a high risk of malignant transformation. Our objective was to evaluate the efficacy of systemic treatments in patients with PVL spectrum lesions.

Material and Methods: This retrospective multicenter study conducted by the Groupe d'Etude de la Mqueuse Buccale, included patients who received systemic treatment for PVL. The effectiveness of each line of treatment was assessed as a complete response (CR), partial response (PR), stable disease (SD), or progressive disease (PD).

Results: Among 9 French hospitals, 25 patients were included, having received 42 lines of systemic treatments comprising 11 different agents. The best observed responses were CR in 2 patients (4.8%), PR in 14 patients (33.3%), SD in 16 patients (38.1%), and PD in 10 patients (23.8%). The most frequently delivered treatments were retinoids, methotrexate, and EGFR inhibitors, which allowed at least partial response in 37.5%, 50.0%, and 71.4% of cases, respectively. Relapse occurred in 12/16 responders (75.0%). After a median follow-up of 63.2 months, 36% of the patients had died of the disease. The 5-year disease-specific survival rate was 74.7% (95% CI 55.4-93.9).

Discussion: Retinoids produced few responses, and these were of short duration. Methotrexate and EGFR inhibitors appeared to be the most effective therapies. The study was limited by the heterogeneity of administration regimens, of the spectrum of PVL lesions, and the lack of a standardized measurement tool.

Conclusions. This study represents the largest series reporting efficacy of systemic therapies in this rare oral condition. Methotrexate and EGFR inhibitors appear to be the most effective therapies, but with a high risk of relapse.

Key words: Proliferative verrucous leukoplakia, verrucous carcinoma, systemic treatment.

Table des matières

INTRODUCTION GENERALE.....	13
1 - Leucoplasie verruqueuse proliférative : nomenclature et critères diagnostiques.....	13
2 - Description clinique et histologique de la LVP.....	14
3 - Epidémiologie et histoire naturelle de la LVP	16
4 - Prise en charge thérapeutique : traitements locaux.....	17
5 - Utilisation des traitements systémiques dans la LVP	18
5-1 Méthotrexate.....	20
5-2 Rétinoïdes.....	20
5-3 Interferon-alpha	20
5-4 Chimiothérapie	21
6 - Objectifs de cette étude.....	21
Références.....	23
ARTICLE.....	25
ABSTRACT	26
ABBREVIATIONS	27
INTRODUCTION	28
MATERIALS AND METHODS.....	29
Study Design, Location, and Settings	29
Inclusion and Exclusion Criteria.....	29
Data collection	29
Statistical Analysis	29
RESULTS	30
Characteristics of the study population.....	30
Efficacy of systemic treatments	30
DSS.....	30
DISCUSSION.....	31
REFERENCES	34
TABLES	37
FIGURE LEGENDS	39
ANNEXES.....	43
Annexe 1. Fiche de recueil.	43
Annexe 2. Lettre d'information de la recherche et formulaire d'opposition à l'utilisation des données de santé pour la recherche.	45

INTRODUCTION GENERALE

1 - Leucoplasie verruqueuse proliférative : nomenclature et critères diagnostiques

La **leucoplasie** est définie par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) comme « des plaques blanches à risque discutable après exclusion de toutes les lésions ou affections n'ayant pas un risque accru pour le cancer » (1).

La **leucoplasie verruqueuse proliférative (LVP)**, autrefois appelée « Papillomatose Orale Floride », a été décrite pour la première fois par Hansen en 1985 comme une forme distincte de leucoplasie. Il s'agit de lésions blanches leucokératosiques à croissance lente, extensives, persistantes, irréversibles avec des composants érythémateux et des zones exophytiques dites « verruqueuses », réfractaires à la plupart des formes de thérapeutique (2).

Son étiologie est inconnue. L'apparition de la LVP ne semble pas avoir de lien avec l'alcool ni le tabac, il existe même une prédominance chez les patients n'en consommant pas. La consommation de tabac n'est pas prédictive d'évolution maligne. Il ne semble pas exister de lien avec les virus tels que EBV et HPV. Il n'a pas été retrouvé de susceptibilité génétique, ni de lien avec des traumatismes locaux (3–5). Classée par l'OMS dans le groupe des « lésions orales potentiellement malignes », la définition de la LVP a été mise à jour en 2020 par l'OMS : il s'agit d'une « forme distincte de leucoplasie orale multifocale caractérisée par une évolution clinique progressive, des critères cliniques et histopathologiques, associée au taux de transformation maligne le plus élevé par rapport aux autres affections buccales potentiellement malignes » (6).

La définition exacte de la LVP reste non consensuelle puisque de nombreux auteurs ont proposé des critères diagnostiques (7–9) (**Tableau 1**). Certains auteurs ont proposé le terme « leucoplasie proliférative » car l'aspect verruqueux n'est pas toujours présent (9). A noter, la plupart des articles scientifiques de la littérature ne mentionnent pas les critères diagnostiques de LVP utilisés. Les critères diagnostiques le plus souvent utilisés sont les critères de Cerero (7) ; par souci d'homogénéité avec la littérature, il s'agit des critères diagnostiques utilisés dans ce travail de thèse.

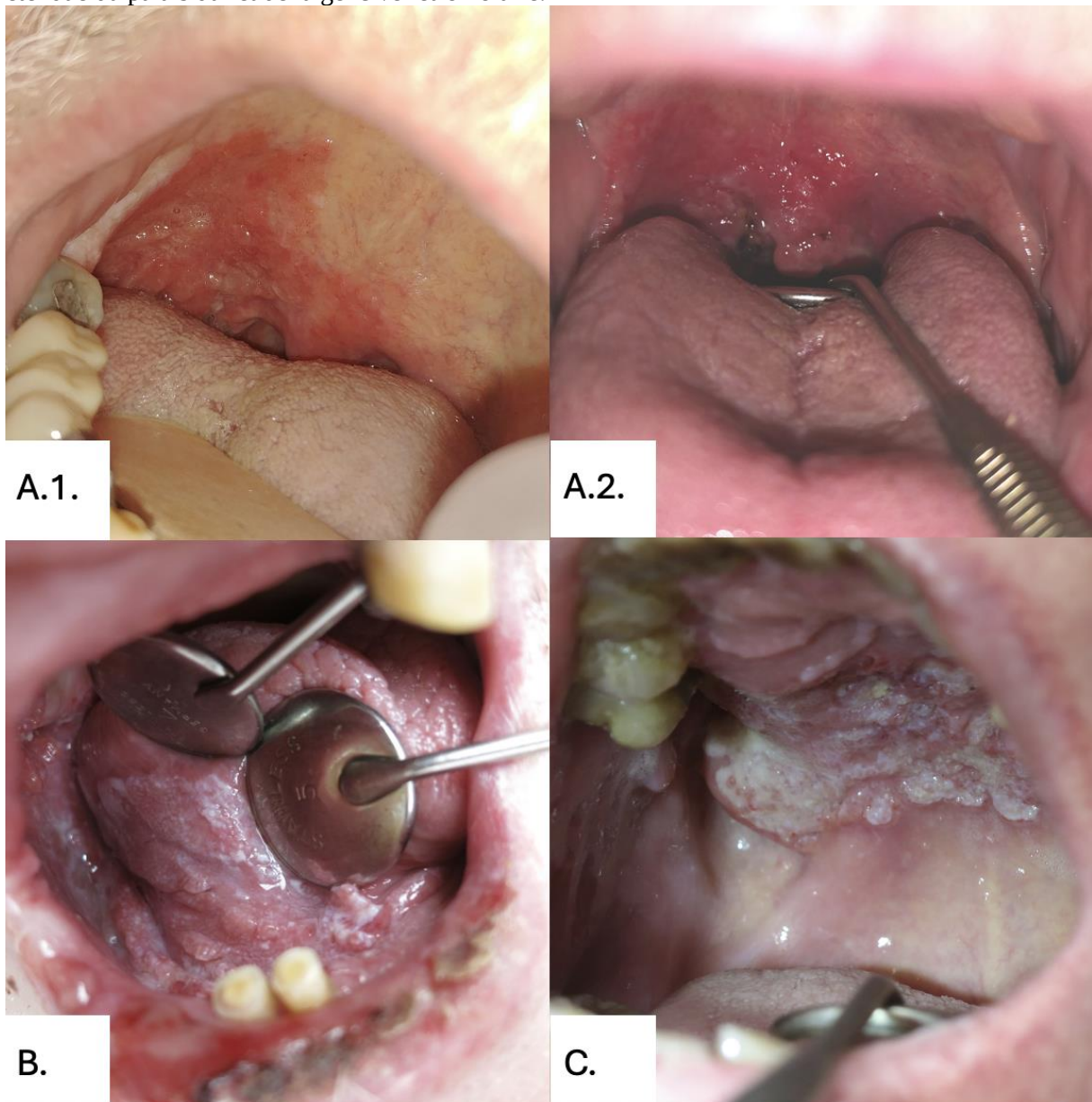
Tableau 1. Critères diagnostiques de LVP

Critères diagnostiques	Cerero <i>et al.</i> (2010)	Carrard <i>et al.</i> (2013)	Villa <i>et al.</i> (2018)
Critères majeurs	A. Lésions leucoplasiques sur au moins 2 localisations orales. B. Surface verruqueuse. C. Extension progressive de la lésion ou convergence des lésions multifocales. D. Récurrence au niveau d'un site traité. E. Présence d'une biopsie compatible.	A. Lésions verruqueuses et pseudo-verruqueuses sur au moins 2 localisations orales spécifiques. B. Taille minimale de tous les sites cumulés > 3 cm ² . C. Évolution de la maladie sur plus de 5 ans. D. Présence d'une biopsie compatible.	A. Lésions leucoplasiques pouvant être lisses, fissurées, verruqueuses, ou érythémateuses. B. Lésions multifocales ou une seule lésion > 4 cm. C. Extension progressive de la lésion ou convergence des lésions multifocales. D. Présence d'une biopsie compatible.
Critères mineurs	A. Taille minimale de tous les sites cumulés > 3 cm. B. Patient de sexe féminin. C. Patient non-fumeur. D. Évolution de la maladie sur plus de 5 ans.		
Diagnostic de LVP	3 critères majeurs dont E, ou 2 critères majeurs dont E et 2 critères mineurs.	4 critères majeurs.	4 critères majeurs.
Référence	(7)	(8)	(9)

2 - Description clinique et histologique de la LVP

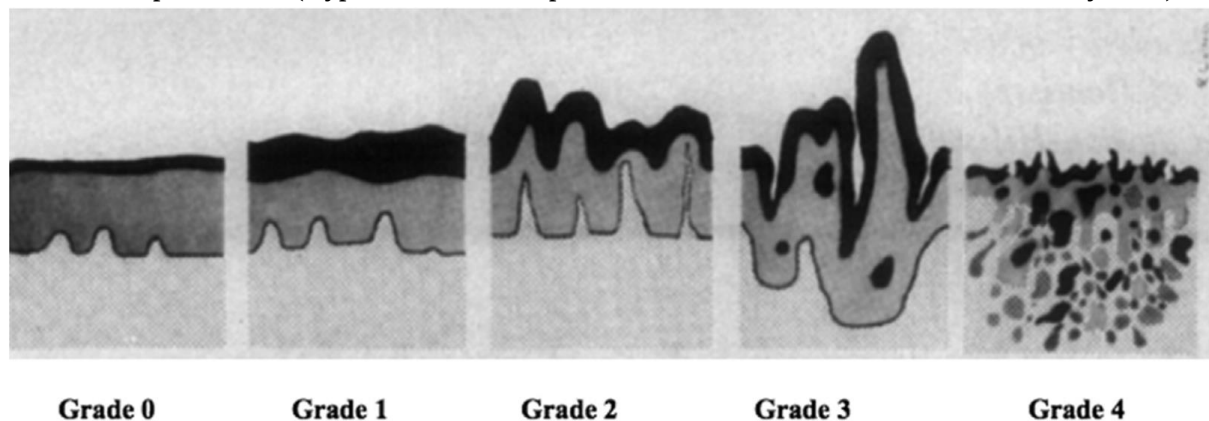
Clinique. Le diagnostic de LVP est difficile à évoquer, surtout au début de la maladie où la maladie peut être confondue avec d'autres pathologies notamment une « simple » leucoplasie orale ; le diagnostic ne sera alors évoqué que devant les modifications évolutives des lésions au cours du suivi. L'évolution clinique est souvent lente et marquée par une extension des lésions qui deviennent verruqueuses, pouvant être unifocales ou multifocales au sein de la cavité buccale. Les lésions de LVP peuvent avoir des composantes érythémateuses ou ulcérées. Elles sont le plus souvent situées sur les gencives, les joues, les lèvres et la face dorsale de la langue et ont une tendance à l'extension ou à la convergence (2,3,5,10) (**Figure 1**).

Figure 1. Aspects cliniques de LVP (source, patients du CHU de Tours). A1. Homme de 77 ans, lésions érythémateuses papuleuses et verruqueuses prédominant sur le palais mou. ; A2. Évolution lente verruqueuse à 3 ans de suivi. ; B. Femme de 77 ans, lésions leucoplasiques, papillomateuses étendues de la langue, du sillon pelvi-lingual, de la crête gingivale. ; C. Femme de 88 ans, leucoplasie verruqueuse étendue du palais dur et de la gencive rétromolaire.



Histologie. Il n'y a pas de définition histologique précise de la LVP puisqu'il s'agit d'un continuum de stades successifs simplifiés en 4 patterns (11) : l'hyperkératose, l'hyperplasie verruqueuse, le carcinome verruqueux et le carcinome épidermoïde (4) (**Figure 2**). L'hyperkératose traduit un épaissement de la couche cornée, elle peut être associée à un infiltrat inflammatoire si la lésion présente un aspect lichénoïde. L'hyperplasie verruqueuse traduit une augmentation de l'hyperkératose, de l'acanthose et de la papillomatose. Le carcinome verruqueux traduit une majoration de la papillomatose avec l'apparition de projections exophytiques et endophytiques, qui respectent la membrane basale. Le carcinome épidermoïde traduit de nombreuses atypies avec la perte de la cohésion des cellules épithéliales et l'invasion du tissu conjonctif (4,11). Selon les trois systèmes de critères diagnostiques (**Tableau 1**), un aspect histologique compatible avec le diagnostic de LVP correspond pour Cerero aux différents stades entre un épithélium hyperplasique jusqu'au carcinome verruqueux ou épidermoïde, in situ ou infiltré (7) ; pour Carrard, la biopsie doit exclure la présence de carcinome verruqueux ou épidermoïde (8) ; pour Villa, la biopsie doit correspondre à une hyperkératose, une parakératose, une atrophie, une hyperplasie verruqueuse, une dysplasie ou un carcinome (9).

Figure 2. Aspects histologiques de la LVP selon les patterns de Hansen simplifiés (2,4). Grade 0 : muqueuse normale. ; Grade 1 : Hyperkératose (épaississement de la couche cornée). ; Grade 2 : Hyperplasie verruqueuse (épaississement épithélial). ; Grade 3 : Carcinome verruqueux (hyperplasie verruqueuse qui refoule les structures profondes en respectant la membrane basale). Grade 4 : Carcinome épidermoïde (atypies nombreuses, perte de cohésion, envahissement du tissu conjonctif).



3 - Epidémiologie et histoire naturelle de la LVP

La LVP est une entité rare (environ 650 cas décrits en 2022) (4). Cette affection prédomine chez les femmes, âgées le plus souvent entre 60 et 80 ans (3,10). Les sites les plus fréquemment atteints sont par ordre décroissant : les gencives, la muqueuse buccale, les lèvres, la langue, le palais, le plancher buccal (2,3,5,10).

Les revues systématiques récentes ont montré que la LVP est un des troubles oraux potentiellement malins présentant le plus grand risque de transformation carcinomateuse (10,12,13). Les patients atteints de LVP avaient un taux de transformation maligne allant de 49,5 % (IC à 99 % 26,7-72,4) (13) à 63,9 % sur une période de suivi moyenne de 7,4 ans (10). Le taux annuel de transformation maligne de LVP est d'environ 10,0 % par an (13). Il s'agit d'évolution vers un carcinome verruqueux dans environ 22% des cas et vers un carcinome épidermoïde dans environ 44% des cas (3). Le taux de mortalité globale est d'environ 40 % (10).

4 - Prise en charge thérapeutique : traitements locaux

Les traitements locaux sont proposés en première intention mais la prise en charge est difficile du fait du caractère extensif, multifocal et récidivant des lésions. Les lignes thérapeutiques sont multiples, et les patients reçoivent différentes séquences thérapeutiques, parfois en association. Ci-dessous, sont listés les principaux traitements locaux utilisés :

- Les techniques chirurgicales classiques : la chirurgie est l'option de traitement la plus courante puisqu'elle est utilisée dans environ 80% des cas de LVP (10). Le but est de réaliser une exérèse complète des lésions. L'intérêt majeur est de pouvoir effectuer une analyse histologique des lésions et de contrôler les marges de résection. Cette option thérapeutique est à privilégier lorsque les lésions sont peu étendues et accessibles. Cependant, les taux de récurrence restent élevés jusqu'à 70%, impliquant souvent plusieurs interventions chez le même patient, entraînant parfois des pertes de substances, des complications esthétiques et fonctionnelles (10).
- La thérapie au laser CO2 : cette option thérapeutique est utilisée dans environ 20% des cas de LVP (10). Le but est de réaliser une destruction complète des lésions de LVP. L'efficacité du laser CO2 serait similaire à celle de la chirurgie classique. Il faut que le diagnostic de LVP soit posé suffisamment tôt pour obtenir une efficacité du traitement ; en cas de maladie évoluée et multifocale, le taux de récurrence s'élève (14).
- La photothérapie dynamique : cette option thérapeutique est utilisée dans moins de 5% des cas de LVP (10). Ce traitement consiste en l'application d'acide 5-aminolévulinique puis à l'exposition à une source lumineuse pour obtenir une destruction des lésions. Cette méthode peut avoir un intérêt lorsque les lésions sont situées sur des zones difficiles d'accès ou à risque anatomique. La pénétrance de l'acide 5-aminolévulinique est limitée par l'épaisseur de la couche cornée, surtout lorsque les lésions sont verruqueuses. Ce traitement permet une destruction ciblée des cellules anormales en respectant le tissu sain périphérique. Quelques cas de rémission complète sont décrits grâce à une association entre le laser et la photothérapie dynamique (15,16).
- La radiothérapie : cette thérapie est utilisée dans environ 20% des cas de LVP (10). Elle est proposée en cas de dysplasie épithéliale (carcinome verruqueux ou épidermoïde non accessibles à la chirurgie). Il existe des cas de rémission complète décrits dans la littérature (17).
- Les rétinoïdes topiques : ce traitement n'est utilisé que dans moins de 2% des cas (10). On retrouverait une efficacité chez seulement un tiers des patients (18).

Selon une revue systématique de la littérature, le taux de récurrence de la LVP après tous les traitements locaux confondus est de 67% (19). Il n'existe pas de preuve à ce jour permettant d'affirmer qu'un traitement local unique ou combiné soit capable de réduire les récurrences de LVP (19). Au vu des résultats décourageants des thérapeutiques, certains auteurs ont même recommandé l'abstention thérapeutique avec une surveillance simple du patient, et la réalisation de biopsies dès que les lésions évoluent vers des formes évocatrices d'une transformation maligne (19). Les signes évoquant une transformation sont le développement de zones rouges, nodulaires, verruqueuses, indurées ou l'extension à d'autres sites (9,20).

5 - Utilisation des traitements systémiques dans la LVP

Le caractère extensif, multifocal, récidivant des lésions est un frein à la faisabilité de traitements locaux ; dans les formes inopérables et extensives, des traitements systémiques sont donc justifiés. L'utilisation de traitements systémiques dans la LVP n'a été rapportée que sur des cas isolés, petites séries de cas mais également dans deux études prospectives de petit effectif (**Tableau 2**). Il s'agissait, dans la majorité des cas, de LVP au stade de carcinome verruqueux, justifiant l'utilisation de traitements cytotoxiques. A noter qu'il n'existe pas d'échelle standardisée pour évaluer la réponse thérapeutique de la LVP : ainsi, la définition de la réponse au traitement peut être variable selon les études.

Tableau 2. Efficacité des traitement systémiques dans la LVP

Molécule	Premier auteur, année, pays (Référence)	Type d'étude	Nombre de patients	Type de lésions	Modalités et Posologie	Résultats			
						RC (n, %)	RP (n, %)	SD (n, %)	PD (n, %)
Méthotrexate	Karagozoglu, 2012, Pays-Bas (21)	Série de cas rétrospective	12	Carcinome verruqueux	Années 1970 : en IA (n=1). Années 1980 : 25mg 2x/sem en IM (n=4). Années 1990-2000 : 40-60 mg/m ² 1x/sem en IV (n=7).	7/12, 58,3% 3/4, 75% 4/7, 57,1%	4/12, 33,3% 1/1, 100% 1/4, 25%	1/12, 8,3% 1/7, 14,3%	
Méthotrexate	Wu, 2008, Taïwan (22)	Étude prospective en ouvert	15	Carcinome verruqueux	50 mg/j en IA ; moyenne 7,5 jours. + Bolus 25 mg /sem en IA ; moyenne 10 semaines.	15/15, 100%			
Méthotrexate	Sheen, 2004, Taïwan (23)	Cas clinique	1	Carcinome verruqueux	50 mg/j en IA pendant 11 jours. Puis 50 mg/j en IA pendant 5 jours.	1/1, 100%			
Méthotrexate	De Keukeleire, 2021, France (24)	Série de cas rétrospective	4	Hyperplasie verruqueuse, carcinome verruqueux	60 mg/m ² 1-2x/sem en IV.	3/4, 75%	1/4, 25%		
Rétinoïdes	Poveda-Roda, 2010, France (18)	Étude prospective en aveugle	12	LVP	25 mg/j, moyenne 5,4 mois.		6/12, 50%	1/12, 8%	5/12, 42%
Rétinoïdes	Lee, 2018, Taïwan (25)	Cas clinique	1	Carcinome verruqueux	20 mg/j pendant 7 jours puis 30 mg/j.		1/1, 100%		
Interferon alpha	Risse, 1995, France (26)	Cas clinique	1	Carcinome verruqueux	5 MUI 3x/sem en SC pendant 3 semaines.			1, 100%	
Chimiothérapie	Tanaka, 1992, Japon (27)	Cas clinique	1	Carcinome verruqueux	UFT, CDDP, PEP.	1/1, 100%			
Chimiothérapie	Yamamoto, 1992, Japon (28)	Cas clinique	1	Carcinome verruqueux	CDDP, PEP, étoposide.		1/1, 100%		

IA, intra-artériel ; sem, semaine ; IM, intra-musculaire ; IV, intra-veineuse ; MUI, millions d'unités ; UFT, tegafur/uracile ; CDDP, cis-diamminedichloroplatine ; PEP, PEP-therapy = thérapie ciblée par peptides ; RC, réponse complète ; RP, réponse partielle ; SD, stable disease = maladie stable ; PD, progression disease = progression de la maladie.

5-1 Méthotrexate

Le méthotrexate est le traitement le plus décrit dans la littérature avec 4 articles (32 patients). Cependant, les modalités d'administration et les doses sont variables, le traitement étant parfois utilisé à des faibles doses anti-inflammatoires (par voie intra-musculaire), parfois à des doses élevées cytotoxiques (par voie intra-veineuse ou intra-artérielle).

Le méthotrexate est un antimétabolite folique qui inhibe la synthèse, la réparation et la réplication de l'ADN cellulaire. Cet agent immunosuppresseur perfusé à haute dose en continu en intra-artériel permet de délivrer une concentration élevée du médicament dans la tumeur, en limitant la toxicité systémique comparativement à la perfusion en intra-veineux.

Nous avons répertorié 4 études rapportant l'utilisation du méthotrexate dans le traitement de lésions du spectre de la LVP (**Tableau 2**). Karagozoglu *et al.* ont étudié rétrospectivement l'efficacité du méthotrexate à différentes posologies et par différentes voies en fonction de la date d'administration, les posologies pouvaient être adaptées en fonction de la tolérance du traitement. Ils rapportaient une réponse complète des lésions dans la moitié des cas (21), la voie d'administration semblant la plus efficace était en intra-musculaire. Wu *et al.* et Sheen *et al.* ont décrit l'utilisation du méthotrexate à hautes doses cytotoxiques en intra-artériel. L'arrêt du traitement a été déterminé par une dépression leucocytaire dans les 2 études (22,23). De Keukeleire *et al.* rapportent l'utilisation du méthotrexate en intra-veineux : la dose a été diminuée à 40 mg/m² toutes les semaines chez un patient et à 40 mg/m² toutes les 2 semaines chez un autre du fait d'une hépatotoxicité. Pour le patient ayant reçu la plus faible dose de méthotrexate, on note une rechute de la maladie (24).

5-2 Rétinoïdes

Les rétinoïdes sont des dérivés de la vitamine A qui modulent les médiateurs inflammatoires et réduisent la kératinisation. Cette molécule est utilisée dans le traitement des lésions kératosiques telles que la leucoplasie et le lichen plan oral.

Dans l'étude prospective de Poveda-Roda *et al.* (**Tableau 2**), une amélioration clinique était notée pour la moitié des patients ayant une LVP, mais aucune réponse complète. En revanche, des effets indésirables ont été documentés chez tous les patients : un tiers des patients ont dû suspendre le traitement en raison des effets indésirables (prurit intense, asthme, saignement rectal) (18). Lee *et al.* rapportent le cas d'un patient ayant eu de nombreux traitements pour la prise en charge d'un carcinome verruqueux et qui a finalement obtenu une réponse partielle suite à un traitement par acitrétine, puis une rémission complète par un traitement complémentaire au laser CO₂ (25).

5-3 Interféron-alpha

L'interféron-alpha stimule la réponse immunitaire cellulaire en activant les cellules tueuses, les macrophages, les lymphocytes T et l'immunité humorale. De plus, il a une activité antinéoplasique en contrôlant la croissance et la différenciation cellulaire.

Risse L. *et al.* ont décrit une stabilité d'un carcinome verruqueux sous traitement par interféron-alpha (**Tableau 2**). Cette thérapie a été arrêtée devant des perturbations du bilan hépatique. La patiente est décédée 30 jours après l'arrêt du traitement en raison d'une extension régionale massive de sa maladie (26).

5-4 Chimiothérapie

La LVP pouvant présenter une évolution carcinomateuse, les chimiothérapies pourraient trouver une place dans le traitement des formes transformées. Tanaka *et al.* rapportent l'efficacité d'une chimiothérapie préopératoire néoadjuvante d'un carcinome verruqueux utilisée en association avec de la radiothérapie. Aucune cellule tumorale n'a été retrouvée lors de la chirurgie (27). Yamamoto *et al.* rapportent l'efficacité d'une chimiothérapie comme unique traitement d'un carcinome verruqueux, ayant permis une réponse partielle avec des effets indésirables légers (leucopénie, alopecie, anorexie) (**Tableau 2**) (28).

6 - Objectifs de cette étude

L'objectif principal de cette étude était d'évaluer rétrospectivement l'efficacité des thérapies systémiques chez des patients traités pour une lésion du spectre de la LVP, entre 1er janvier 2000 et le 31 décembre 2023, recrutés au sein du Groupe d'Étude de la Muqueuse Buccale (GEMUB), un réseau pluridisciplinaire francophone regroupant des dermatologues, chirurgiens oraux, chirurgiens maxillo-faciaux, dentistes ayant une expertise de prise en charge de ces pathologies. Le GEMUB est une association loi 1901 qui a été créée en 2017 et qui regroupe une cinquantaine de praticiens en France et dans les pays francophones (Belgique, Suisse, pays du Maghreb).

Les critères d'inclusion étaient les suivants :

- Patient ayant une pathologie du spectre de la LVP (hyperkératose / hyperplasie verruqueuse / carcinome verruqueux / carcinome épidermoïde) selon les critères de Cerero *et al.* (7).
- Avec confirmation histologique.
- Ayant reçu un traitement systémique (en raison de lésions étendues donc non accessibles à un traitement local, ou patient non opérable du fait du terrain, ou selon le choix du médecin/patient).
- Au moment du diagnostic initial ou au cours d'une récurrence.
- Avec données d'efficacité et de suivi après le traitement systémique.

Les critères d'exclusion étaient les suivants :

- Patient s'étant opposé au traitement des données.
- Atteinte extra-buccale.

Les données concernant l'efficacité de chaque thérapie systémique ont été extraites des dossiers médicaux par les investigateurs dans chaque centre. En l'absence de scores validés pour la LVP, le critère de jugement principal a été évalué rétrospectivement par chaque investigateur par la « meilleure réponse observée » au cours du traitement :

- Réponse complète (RC) : disparition de toutes les lésions.
- Réponse partielle (RP) : réduction des lésions.
- Progression de la maladie (PD) : augmentation de l'extension des lésions.
- Stabilité de la maladie (SD).

Les critères de jugement secondaires étaient : le taux de rechute pour chaque modalité de traitement (apparition ou non d'une PD), la durée de la réponse (délai entre une RC/RP et une PD), les raisons d'arrêt du traitement (rapportés en commentaire libre sur le formulaire de recueil) et la survie spécifique.

Pour le recueil de ces données, nous avons envoyé une fiche de recueil spécifique à chaque membre du GEMUB s'étant porté volontaire pour participer à l'étude (**Annexe 1**).

Au total, 9 centres hospitalo-universitaires (CHU d'Angers, de Bordeaux, d'Orléans, de La Pitié Salpêtrière, de Marseille, de Montpellier, de Poitiers, de Toulouse, de Tours) ont collecté 25 cas diagnostiqués entre 2007 et 2023 et complété les questionnaires de recueil, nous permettant d'analyser rétrospectivement l'efficacité des traitements systémiques utilisés chez ces patients.

L'article issu de ces travaux est présenté pour cette thèse de médecine. Notre étude a montré que les régimes les plus fréquemment administrés étaient des monothérapies avec des rétinoïdes, du méthotrexate et des inhibiteurs de l'EGFR (EGFRi), qui ont permis au moins une réponse partielle dans respectivement 37,5 %, 50,0 % et 71,4 % des cas. Globalement, les meilleures réponses observées étaient une RC chez 2 patients ; une RP chez 14 patients ; une SD chez 16 patients et une PD chez 10 patients. Avec 16 répondeurs, le taux de réponse global était de 38,1 %. Une rechute est survenue chez 12 des 16 répondeurs après un délai médian de 6,2 mois. Globalement, les raisons d'arrêt étaient principalement l'inefficacité ou la toxicité. Après un suivi médian de 63,2 mois, plus d'un tiers des patients étaient décédés. Tous les décès observés étaient liés à la maladie. Les taux de survie spécifique à 5 ans et à 7 ans étaient respectivement de 74,7 % et de 46,7 %.

Références

1. Warnakulasuriya S, Johnson NW, van der Waal I. Nomenclature and classification of potentially malignant disorders of the oral mucosa. *J Oral Pathol Med*. 2007 Nov;36(10):575-80. doi: 10.1111/j.1600-0714.2007.00582.x. PMID: 17944749.
2. Hansen LS, Olson JA, Silverman S Jr. Proliferative verrucous leukoplakia. A long-term study of thirty patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1985 Sep;60(3):285-98. doi: 10.1016/0030-4220(85)90313-5. PMID: 3862042.
3. Ottavioli A, Campana F, Catherine JH, Massereau E, Del Grande J, Ordioni U. Leucoplasie verruqueuse proliférative : trois observations et revue de la littérature [Proliferative verrucous leukoplakia: Three cases and literature review]. *Ann Dermatol Venereol*. 2016 Mar;143(3):187-96. French. doi: 10.1016/j.annder.2015.12.010. Epub 2016 Jan 29. PMID: 26832120.
4. Czarny K, Le Pelletier F, Vergier V, Taihi I. Leucoplasie verruqueuse proliférative. *Ann Dermatol Venereol FMC*. 2022;2(2):124-134. doi:10.1016/j.fander.2021.06.010.
5. Torrejon-Moya A, Jané-Salas E, López-López J. Clinical manifestations of oral proliferative verrucous leukoplakia: A systematic review. *J Oral Pathol Med*. 2020 May;49(5):404-408. doi: 10.1111/jop.12999. Epub 2020 Feb 9. PMID: 31990082.
6. Afkhami M, Maghami E, Gernon TJ, Villafior V, Bell D. Wolf in sheep's clothing - Oral proliferative verrucous leukoplakia: Progression with longitudinal molecular insights. *Ann Diagn Pathol*. 2023 Apr;63:152104. doi: 10.1016/j.anndiagpath.2023.152104. Epub 2023 Jan 6. PMID: 36640643.
7. Cerero-Lapiedra R, Baladé-Martínez D, Moreno-López LA, Esparza-Gómez G, Bagán JV. Proliferative verrucous leukoplakia: a proposal for diagnostic criteria. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2010 Nov 1;15(6):e839-45. PMID: 20173704.
8. Carrard VC, Brouns ER, van der Waal I. Proliferative verrucous leukoplakia; a critical appraisal of the diagnostic criteria. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2013 May 1;18(3):e411-3. doi: 10.4317/medoral.18912. PMID: 23524439; PMCID: PMC3668865.
9. Villa A, Menon RS, Kerr AR, De Abreu Alves F, Guollo A, Ojeda D, Woo SB. Proliferative leukoplakia: Proposed new clinical diagnostic criteria. *Oral Dis*. 2018 Jul;24(5):749-760. doi: 10.1111/odi.12830. Epub 2018 May 2. PMID: 29337414.
10. Abadie WM, Partington EJ, Fowler CB, Schmalbach CE. Optimal Management of Proliferative Verrucous Leukoplakia: A Systematic Review of the Literature. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2015 Oct;153(4):504-11. doi: 10.1177/0194599815586779. Epub 2015 Jun 4. PMID: 26044786.
11. Batsakis JG, Suarez P, el-Naggar AK. Proliferative verrucous leukoplakia and its related lesions. *Oral Oncol*. 1999 Jul;35(4):354-9. doi: 10.1016/s1368-8375(99)00007-x. PMID: 10645398.
12. Lafuente Ibáñez de Mendoza I, Lorenzo Pouso AI, Aguirre Urizar JM, Barba Montero C, Blanco Carrión A, Gándara Vila P, Pérez Sayáns M. Malignant development of proliferative verrucous/multifocal leukoplakia: A critical systematic review, meta-analysis and proposal of diagnostic criteria. *J Oral Pathol Med*. 2022 Jan;51(1):30-38. doi: 10.1111/jop.13246. Epub 2021 Oct 13. PMID: 34558734.
13. Iocca O, Sollecito TP, Alawi F, Weinstein GS, Newman JG, De Virgilio A, Di Maio P, Spriano G, Pardiñas López S, Shanti RM. Potentially malignant disorders of the oral cavity and oral dysplasia: A systematic review and meta-analysis of malignant transformation rate by subtype. *Head Neck*. 2020 Mar;42(3):539-555. doi: 10.1002/hed.26006. Epub 2019 Dec 5. PMID: 31803979.
14. Thomson PJ, Goodson ML, Smith DR. Potentially malignant disorders revisited-The lichenoid lesion/proliferative verrucous leukoplakia conundrum. *J Oral Pathol Med*. 2018 Jul;47(6):557-565. doi: 10.1111/jop.12716. Epub 2018 Apr 29. PMID: 29663518.
15. Yan Y, Li Z, Tian X, Zeng X, Chen Q, Wang J. Laser-assisted photodynamic therapy in proliferative verrucous oral leukoplakia. *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 2022 Sep;39:103002. doi: 10.1016/j.pdpdt.2022.103002. Epub 2022 Jul 6. PMID: 35809828.

16. Wang F, Shi Y, Dong Y, Liu T, Dan H, Wang J, Zeng X. Photodynamic therapy combined with laser drilling successfully prevents the recurrence of refractory oral proliferative verrucous leukoplakia. *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 2021 Dec;36:102564. doi: 10.1016/j.pdpdt.2021.102564. Epub 2021 Oct 3. PMID: 34610431.
17. Mohiuddin JJ, Shanti RM, Alawi F, Chang BM, Marcel J, Taunk NK, Lukens JN. High-Dose-Rate Brachytherapy for Primary Treatment of Refractory Proliferative Verrucous Leukoplakia of the Hard Palate. *Cureus*. 2021 Jun 16;13(6):e15696. doi: 10.7759/cureus.15696. PMID: 34277283; PMCID: PMC8285093.
18. Poveda-Roda R, Bagan JV, Jiménez-Soriano Y, Díaz-Fernández JM, Gavaldá-Esteve C. Retinoids and proliferative verrucous leukoplakia (PVL). A preliminary study. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2010 Jan 1;15(1):e3-9. doi: 10.4317/medoral.15.e3. PMID: 19680182.
19. Proaño-Haro A, Bagan L, Bagan JV. Recurrences following treatment of proliferative verrucous leukoplakia: A systematic review and meta-analysis. *J Oral Pathol Med*. 2021 Sep;50(8):820-828. doi: 10.1111/jop.13178. Epub 2021 Apr 13. PMID: 33765364.
20. Borgna SC, Clarke PT, Schache AG, Lowe D, Ho MW, McCarthy CE, Adair S, Field EA, Field JK, Holt D, Risk JM, Rajlawat BP, Triantafyllou A, Shaw RJ. Management of proliferative verrucous leukoplakia: Justification for a conservative approach. *Head Neck*. 2017 Oct;39(10):1997-2003. doi: 10.1002/hed.24845. Epub 2017 Jun 22. PMID: 28640498.
21. Karagozoglu KH, Buter J, Leemans CR, Rietveld DH, van den Vijfeijken S, van der Waal I. Subset of patients with verrucous carcinoma of the oral cavity who benefit from treatment with methotrexate. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2012 Sep;50(6):513-8. doi: 10.1016/j.bjoms.2011.09.011. Epub 2011 Oct 14. PMID: 22000636.
22. Wu CF, Chen CM, Shen YS, Huang IY, Chen CH, Chen CY, Shieh TY, Sheen MC. Effective eradication of oral verrucous carcinoma with continuous intraarterial infusion chemotherapy. *Head Neck*. 2008 May;30(5):611-7. doi: 10.1002/hed.20751. PMID: 18098309.
23. Sheen MC, Sheu HM, Lai FJ, Lin SD, Wu CF, Wang YW, Lan CC. A huge verrucous carcinoma of the lower lip treated with intra-arterial infusion of methotrexate. *Br J Dermatol*. 2004 Sep;151(3):727-9. doi: 10.1111/j.1365-2133.2004.06139.x. PMID: 15377380.15.
24. De Keukeleire S, De Meulenaere A, Deron P, Huvenne W, Frédéric D, Bouckennooghe O, Ferdinande L, Creytens D, Rottey S. Verrucous hyperplasia and verrucous carcinoma in head and neck: use and benefit of methotrexate. *Acta Clin Belg*. 2021 Dec;76(6):487-491. doi: 10.1080/17843286.2020.1752455. Epub 2020 Apr 11. PMID: 32279645.
25. Lee CN, Huang CC, Lin IC, Lee JY, Ou CY, Wong TW. Recalcitrant lip verrucous carcinoma successfully treated with acitretin after carbon dioxide laser ablation. *JAAD Case Rep*. 2018 Jun 12;4(6):576-578. doi: 10.1016/j.jdc.2018.02.002. PMID: 29998178; PMCID: PMC6038266.
26. Risse L, Négrier P, Dang PM, Bedane C, Bernard P, Labrousse F, Bonnetblanc JM. Treatment of verrucous carcinoma with recombinant alfa-interferon. *Dermatology*. 1995;190(2):142-4. doi: 10.1159/000246664. PMID: 7727836.
27. Tanaka J, Yoshida K, Takahashi M, Suzuki M. [A case of verrucous carcinoma of the tongue, effectively treated with preoperative chemotherapy (UFT, CDDP, PEP) and irradiation]. *Gan To Kagaku Ryoho*. 1992 Apr;19(4):525-7. Japanese. PMID: 1373049.
28. Yamamoto G, Oshitani T, Shiraishi T, Takigami K, Kitamura K, Sawatari S, Mori M, Yamaguchi Y, Hyo Y, Yoshitake K. [A case of verrucous carcinoma showing a good partial response by C.P.E. (CDDP, PEP, etoposide) chemotherapy]. *Gan To Kagaku Ryoho*. 1992 Jan;19(1):111-3. Japanese. PMID: 1370366.

ARTICLE

Efficacy of systemic treatments for proliferative verrucous leukoplakia: a retrospective multicenter series of 25 cases

Eir Yann Humbert¹, Emmanuelle Vigarios², Céline Girard³, Sophie Poynard⁴, Fabrice Campana⁵, Marie Masson Regnault⁶, Céline Bernardeschi⁷, Vannina Seta⁸, Françoise Plantier⁹, Loïc Vaillant¹, Jean-Christophe Fricain¹⁰, Mahtab Samimi¹

¹ Dermatology Department, Trousseau Hospital - CHRU Hospital of Tours, Chambray-lès-Tours, France

² Oral Medicine Department, IUCT Oncopole, Toulouse, France

³ Dermatology Department, CHU Montpellier, Montpellier, France

⁴ Maxillofacial Surgery Department, Regional Hospital Center of Orléans, Orléans, France

⁵ Oral Surgery Department, University Hospital of Marseille - AP-HM, Marseille, France

⁶ Dermatology Department, CHU Poitiers, Poitiers, France

⁷ Dermatology Department, Hospital Pitié Salpêtrière - Charles Foix, Paris, France

⁸ Maxillofacial Surgery Department, CHU Angers, Angers, France

⁹ Pathology Department, Cochin Hospital, AP-HP, AP-HP Center - University of Paris, Paris, France

¹⁰ Oral Surgery Department, CHU Bordeaux - Haut-Lévêque, Pessac, France

Corresponding author: Mahtab Samimi, University François Rabelais, Tours, France; INRA UMR 1282, Tours, France; Department of Dermatology, CHU Tours, Avenue de la République, 37170 Tours, France; Phone: +332 47 47 46 25; Fax: +332 34 38 95 15; email: mahtab.samimi@univ-tours.fr

Ethics: The protocol was approved by the National Commission for Information Technology and Liberties (CNIL) of the CHRU of Tours (no. 2023_110) with registration with the Health Data Hub (HDH) (no. F20231010143258).

Funding: This study was funded by GEMUB (Groupe d'Etude de la Muqueuse Buccale), France.

ABSTRACT

Introduction: Proliferative verrucous leukoplakia (PVL) is a rare condition with a high risk of malignant transformation. Our objective was to evaluate the efficacy of systemic treatments in patients with PVL spectrum lesions.

Material and Methods: This retrospective multicenter study conducted by the Groupe d'Etude de la Mqueuse Buccale, included patients who received systemic treatment for PVL. The effectiveness of each line of treatment was assessed as a complete response (CR), partial response (PR), stable disease (SD), or progressive disease (PD).

Results: Among 9 French hospitals, 25 patients were included, having received 42 lines of systemic treatments comprising 11 different agents. The best observed responses were CR in 2 patients (4.8%), PR in 14 patients (33.3%), SD in 16 patients (38.1%), and PD in 10 patients (23.8%). The most frequently delivered treatments were retinoids, methotrexate, and EGFR inhibitors, which allowed at least partial response in 37.5%, 50.0%, and 71.4% of cases, respectively. Relapse occurred in 12/16 responders (75.0%). After a median follow-up of 63.2 months, 36% of the patients had died of the disease. The 5-year disease-specific survival rate was 74.7% (95% CI 55.4-93.9).

Discussion: Retinoids produced few responses, and these were of short duration. Methotrexate and EGFR inhibitors appeared to be the most effective therapies. The study was limited by the heterogeneity of administration regimens, of the spectrum of PVL lesions, and the lack of a standardized measurement tool.

Conclusions. This study represents the largest series reporting efficacy of systemic therapies in this rare oral condition. Methotrexate and EGFR inhibitors appear to be the most effective therapies, but with a high risk of relapse.

Key words: Proliferative verrucous leukoplakia, verrucous carcinoma, systemic treatment.

ABBREVIATIONS

AUC: area under the concentration-time curve
BIW: twice a week
CDDP: cis-diamminedichloroplatine
CI: confidence interval
CR: complete response
DSS: disease-specific survival
Q1: quartile 1
Q3: quartile 3
QD: every day
QW: every week
Q2W: every 2 weeks
Q3W: every 3 weeks
EGFRi: epidermal growth factor receptor inhibitors
GEMUB: Groupe d'Etude de la Muqueuse Buccale
IA: intra-arterial
IL: intra-lesional
IM: intramuscular
IV: intravenous
MTX: methotrexate
MUI: millions of units
N: number
NA: not applicable
OPMDs: oral potentially malignant disorders
PD: progressive disease
PD-1: programmed cell death 1
PEP, PEP-therapy: peptides-targeted therapy
PO: orally
PR: partial response
PVL: Proliferative verrucous leukoplakia
RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
RT: radiotherapy
SC: subcutaneous
SD: stable disease
TIW: three times a week
UFT: tegafur/uracile
WHO: World Health Organization

INTRODUCTION

Leukoplakia is defined by the WHO as “white plaques of questionable risk after excluding all other known disorders that carry no increased risk for cancer” (1). Verrucous proliferative leukoplakia (PVL), formerly also known as “Florid Oral Papillomatosis”, was first described by Hansen in 1985 as a distinct form of leukoplakia. It consists in slowly growing, persistent, irreversible oral lesions with exophytic warty areas, refractory to most therapeutic regimens (2). The etiology of PVL is unknown, with no evidence for genetic susceptibility, association with local trauma, consumption of alcohol or tobacco or association with oncogenic viruses such as Epstein Barr Virus or Human Papillomavirus (3,4). PVL is classified by the WHO among the group of “oral potentially malignant disorders (OPMDs)” and its definition was updated in 2020 as a “distinct form of multifocal oral leukoplakia characterized by having a progressive clinical course, changing clinical, and histopathological features, associated with the highest malignant transformation rate in comparison with other OPMDs” (5). PVL is a rare entity, predominantly affecting women between 60 and 80 years (3,6,7). The diagnosis is difficult to establish, especially in the early stages when it can be mistaken for other conditions with leukoplakia. The disease can have erythematous and ulcerated components and slowly progress into extensive, verrucous and multifocal lesions within the oral cavity (mostly gingiva, buccal mucosa, lips, dorsal surface of the tongue) (2–4,7). PVL has no specific histological features and consists in a continuum of successive stages simplified into four patterns: hyperkeratosis, verrucous hyperplasia, verrucous carcinoma, and squamous cell carcinoma (8). Indeed, PVL is one of the OPMD which carries the highest risk of malignant transformation, of approximately 50% (6,7,9) and an overall mortality rate of 40% (7). There is no consensus on the diagnostic criteria of PVL with multiple sets published so far (10–12). The most commonly used criteria are those of Cerero (10), consisting in five major criteria (leukoplakia involving more than two different oral sites, verrucous surfaces, extension or progression to multifocality, recurrence at a treated site, and compatible histology including hyperkeratosis, verrucous hyperplasia, verrucous carcinoma, squamous cell carcinoma) and four minor criteria (combined lesions larger than 3 cm, female, patient, non-smoker, disease present for more than 5 years). According to Cerero, positive diagnosis of PVL requires at least three major criteria (including the histological criteria), or two major criteria (including the histological criteria) and two minor criteria (10). Local treatments are the first-line option of PVL. Surgery is the most common treatment option, but recurrence rates are high (approximately 70%) often requiring multiple interventions in the same patient, leading to tissue loss and aesthetic and functional complications (7). CO₂ laser therapy has been reported to be as effective as surgery but recurrence rates remain high especially when in case of advanced and multifocal disease (13). Other local treatments such as photodynamic therapy (14,15), radiotherapy (16) or topical retinoids (7,17) have been reported with variable efficacy. According to a systematic review, the recurrence rate of PVL after all local treatments combined is approximately 70% (18), and, on average, patients with PVL experience nearly 4 relapses during their lifetime (7). Overall, there is insufficient scientific evidence to conclude that any local treatment strategy can reduce recurrence (18). Given the extensive, multifocal, and recurrent nature of PVL lesions that challenge the feasibility of local treatments, systemic administration of treatments may be an attractive approach. There are only few articles reporting the efficacy of systemic treatments in PVL lesions, based on isolated cases and small series, including methotrexate (19–22), oral retinoids (17,23), interferon alpha (24) and cytotoxic chemotherapies (25,26). In such context, the primary objective of this study was to evaluate retrospectively, among a French multicenter network of physicians with expertise in oral diseases, the efficacy of systemic treatments in patients with PVL lesions refractory or not eligible for local treatment. The secondary objectives included the relapse rates, duration of response, reasons for discontinuation, and disease-specific survival.

MATERIALS AND METHODS

Study Design, Location, and Settings

This retrospective multicenter observational study was conducted among the Groupe d'Etude de la Muqueuse Buccale (GEMUB), a French multidisciplinary network of practitioners specialized in oral mucosa diseases (27,28). Physicians extracted from their records cases of PVL treated with a systemic drug between January 1, 2000, and December 31, 2023. Eligible patients were sent an information form requesting their non-opposition for use of their anonymised data and histological specimens. The protocol was approved by the French data protection authority with registration in the Health Data Hub (CNIL F20231010143258).

Inclusion and Exclusion Criteria

Patients were eligible if they had an oral disease consistent with PVL according to the clinical/histological criteria described by Cerero (10), who had received at least one line of systemic treatment at any time of disease course, with available follow up data on efficacy. Exclusion criteria were extra-oral involvement and patients who opposed the treatment of their data.

Data collection

Data were extracted from medical records by investigators from each center and included: demographic characteristics; consumption of tobacco and alcohol; WHO performance status; clinical and histopathological characteristics of oral lesions (location, uni/multifocal, size, clinical form, duration, kinetics, histological features) in order to assess the Cerero criteria for positive diagnosis of PVL (10); occurrence of carcinomatous transformation; response to local treatments; lines of systemic treatments, including molecule and dosage, efficacy, response duration, reason for discontinuation. One line of therapy was defined as a regimen of single or multiple systemic therapies administered for at least one month (oral drugs) or one cycle (intravenous drugs). Re-initiation of a systemic therapy after a wash out period of at least three months was considered a new line of therapy. Addition of a local treatment to an ongoing line of systemic therapy was collected, but was not considered as a new line of therapy. Given the absence of a validated severity score for PVL, the primary outcome (efficacy) was defined retrospectively in medial files by each investigator using the "best observed response" for each line of systemic therapy: complete response (CR) (disappearance of all lesions); partial response (PR) (reduction in lesion extent); stable disease (SD); progressive disease (PD) (increase in lesions extent).

Statistical Analysis

Quantitative variables were described as median and interquartile ranges, and qualitative variables as number and percentage. Patients were classified as "responders" (CR+PR) or "non responders" (SD+PD). Median follow-up and disease-specific survival (DSS) with 95% confidence intervals (CI) were analyzed by Kaplan-Meier survival analysis. For DSS, deaths from disease were considered to be events, deaths from other causes were censored at the day of death, and living patients were censored on the date of last follow-up. Statistical analysis involved using XL-Stat-Life (Addinsoft, Paris, France). $P < 0.05$ was considered statistically significant.

RESULTS

Characteristics of the study population

Among the GEMUB network, 9 centers identified 26 patients having an oral condition consistent with PVL and who had received a systemic therapy (date of diagnosis: 2007-2022). One case did not meet Cerero's criteria for positive diagnosis for PVL (10) and was excluded. Overall, 25 patients were included, whose clinical characteristics are reported in **Table 1**. Lesions were mostly multifocal (n=19, 76%), extended over more than 3 cm (n=19, 76%), involved gingiva and buccal mucosa (n=17, 68% and n=13, 52%), were verrucous (n=25, 100%) and extensive over time (n=23, 92%) (**Figure 1**). The initial histology was verrucous hyperplasia in more than half of the cases (n=13, 52%). Carcinomatous transformation occurred in most cases (n=19, 76%), among which 63.2% were squamous cell carcinomas (n=12, 48%), and 36.8% were verrucous carcinomas (n=7, 28%). Most patients (n=17, 68%) had previously received at least one local treatment (total lines of local treatments, n=30), the most common being surgery (n=15, 60%). Local treatments allowed reduction of PVL in 19/30 cases (63%) followed however by a relapse in all responders (n=19, 100%) (**Table 1**).

Efficacy of systemic treatments

Patients had received one (n=13, 52%), two (n=7, 28%), or three (n=5, 20%) lines of systemic therapies, leading to 42 lines of systemic therapies, constituted of 11 different drugs, delivered either as monotherapy or in combination, categorized as follows: retinoids (acitretin, etretinate) ; methotrexate ; apremilast ; cytotoxic chemotherapies (cisplatin, carboplatin, paclitaxel) ; PD-1 inhibitors (cemiplimab, nivolumab) and EGFR inhibitors (cetuximab, erlotinib). Efficacy of each regimen is detailed in **Table 2** and summarized in **Figure 2**. Overall, the best observed responses were CR in 2 patients (4.8%, 95% CI 0.0-11.2); PR in 14 patients (33.3%, 95% CI 19.1-47.6); SD in 16 patients (38.1, 95% CI 23.4-52.8) and PD in 10 patients (23.8%, 95% CI 10.9-36.7). With 16 responders, the overall response rate was 38.1% (95% CI 23.4-52.8). Relapse occurred in 12/16 responders (75.0%, 95% CI 53.8-96.2) after a median delay of 6.2 months (Q1-Q3 3.6-17.8). A local treatment was associated to the systemic therapy in 8 cases (32%), including 5 patients with PR. A CR was obtained with the methotrexate regimen only, at the dosage of 40 mg/m² per week administered intravenously for 4 weeks, and 15 mg per week administered subcutaneously, respectively (**Table 2**). CR was achieved after 3 and 9 months of treatment, and a relapse occurred after 21 and 16 months, respectively. In the first case, the patient was lost to follow-up after relapse; in the second case, there was no clinical improvement despite increasing the methotrexate doses, leading to a change in therapeutic line without success. Overall, reasons for discontinuation were mostly inefficacy (n=22, 55%) or toxicity (n=8, 20%). Other reasons for treatment discontinuation (n=5, 12.5%) were: personal reasons, deterioration of general condition, discovery of lung cancer (**Table 2, Figure 2**).

DSS

After a median follow up of 63.2 months (95% CI 56.4-104.7), more than one third of patients had died (n=9, 36%). All observed deaths were related to the disease. The 5-years and 7-years DSS rates were 74.7% (95% CI 55.4-93.9) and 46.7% (95% CI 18.9-74.4), respectively (**Figure 3**).

DISCUSSION

This retrospective multicenter study collected 25 cases of oral PVL treated with a systemic agent, which represents the largest series reporting efficacy of such strategy in this rare oral condition (**literature review, Supplemental Table 1**). In our series, 11 drugs were delivered either as single agent or combined therapies through 42 lines of treatments, leading to responses in 38.1% of cases, however followed by relapses in 75% of responders after a median delay of 6.2 months. The most frequently delivered regimens were monotherapies with retinoids, methotrexate and EGFR inhibitors, which allowed at least partial response in 37.5%, 50.0% and 71.4% of cases, respectively. The only regimen which allowed CR was methotrexate.

Patients' baseline characteristics were comparable to those previously reported, with a sex ratio close to 1 and a slight female predominance (3,4,6,7) an average age between 60 and 80 years (3,6,7) a predominance of non-smoking and non-alcoholic patients (3,4,7) and main affected oral areas being the gingiva, buccal mucosa and tongue (2–4,7). Consistent with the natural history of PVL, rates of recurrence and malignant transformation were high, although with a more severe outcome than previously reported. In our study, all patients had relapsed after local treatments (19/19) whereas a relapse rate of approximately 70% had previously been reported (7,18). Similarly, the rate of malignant transformation in our study (76% after a median follow up of 5.2 years) was higher than previously reported (63.9% over a mean follow-up period of 7.4 years (7) or 47.5% over a median follow-up period of 4.4 years (29)). This is consistent with the mortality rate observed in our study, as the 5-years and 7-years DSS rates were 75% and nearly 50%, respectively. By contrast, a retrospective study of 59 patients diagnosed at early stages of the disease found a mortality rate of 11.9% at 4.4 years (29). A systematic review including 123 patients from 5 studies estimated an average mortality rate of 30% after 8 years (3). Overall, such features highlight the more aggressive disease course in our cohort, which is probably related to our inclusion criteria (refractory and/or extensive PVL requiring a systemic therapy). On the other hand, the spectrum of malignant transformation in our series (squamous cell carcinoma in 48.0% of cases and verrucous carcinoma in 28.0% of cases) was in line with previously reported results (44.0% and 22.0%, respectively) (3).

The systemic treatments described in this study were heterogeneous, reflecting the absence of consensus on any efficient regimen in this condition. Overall, the most frequently delivered regimens were monotherapies with retinoids, methotrexate and EGFR inhibitors, which allowed at least partial response in 37.5%, 50.0% and 71.4% of cases, respectively. To note, local treatment was associated with these systemic agents in 8 out of 16 cases of objective response, which may have overestimated the efficacy of these drugs. On the other hand, the other regimens (PD1 inhibitors, cytotoxic chemotherapies, apremilast), reported in 3 patients or less, allowed nearly no cases of objective response.

Retinoids (acitretin and etretinate) were the most frequently administered drugs in our series (16 patients). Retinoids are derivatives of vitamin A that modulate inflammatory mediators and reduce keratinization – as such, retinoids are prescribed in other hyperkeratotic lesions such as oral leucoplakia or oral lichen planus. The efficacy of acitretin in PVL had previously been reported in one case report (acitretin 25mg/day for 7 days then 30mg per day) and one prospective study (n=12) (acitretin 25mg/day during an average duration of 5 months), the best observed response being a PR among 7 out of 13 reported patients (17,23). A relapse was also mentioned in the case report (23) but this issue was not mentioned in the prospective study (17) (**Supplemental Table 1**). In our series, retinoids (mostly acitretin, 10-50mg/day) allowed PR in 6 out of 16 patients, including two cases in association with local therapy. The median duration of response was rather short (6.2 months) and treatment was stopped because of toxicity in three cases.

Methotrexate, the second most frequently administered drug in our series (8 patients), is the most frequently reported systemic treatment for PVL in the literature. Its efficacy has been reported in one prospective study (n=15), two retrospective series (n=4 and n=12) and one case report (19–22). In our series, the drug allowed CR in two cases and PR in two cases (including association with local therapy in one case). Studies from the literature overall involved 32 patients, with objective responses in more than 90% of reported cases, including CR in 80% of cases (19–22) (**Supplemental Table 1**). Such

discrepancies may be related to heterogeneous dosage and route of administration of methotrexate across studies. In previous reports, high dose methotrexate was administered via intra-arterial infusion (n=17, dose range 50 mg/day, CR 94.1%, PR 5.9%), intravenous infusions (n=11; dose range 40-60mg/m² 1-2/week, CR 63.6%, PR 27.3%, SD 9.1%) or intramuscular injections (n=4, dose range 25mg twice a week, CR 75%, PR 25%) (19–22) (**Supplemental Table 1**). By contrast, in our series, methotrexate was mostly delivered at low dose by oral route (dose range 5-25mg weekly) while administered by intravenous infusions in 3 cases (dosage 40mg/m² weekly) and subcutaneous injections in one case (dose 15mg weekly). To note, the only two CR observed in our series were obtained with methotrexate, including one case with high dose administered intravenously and one case with low dose administered subcutaneously. Overall, this raises the question of a dose-efficacy relationship of methotrexate in this condition. Methotrexate is a folate antagonist primarily active on rapidly replicating cells, with dose-dependent efficacy and tolerance. The drug's availability is influenced by the route of administration, with full absorption when administered parenterally. At high doses, administered intravenously, intra-arterially, or intramuscularly, methotrexate is used for its antiproliferative and antineoplastic properties, particularly in cancer treatment, but carries high risk of toxicity. By contrast, at lower doses administered orally or subcutaneously weekly, this drug is employed for the treatment of inflammatory conditions. The benefit/risk ratio of administering antineoplastic doses of methotrexate is debatable in the absence of cancerous transformation, especially in elderly population with frequent decline in renal and hepatic function, as well as folate reserves. Nevertheless, the potential efficacy of the drug justifies its administration at high doses in cases of confirmed carcinoma. Although 75% of responders relapsed in our series, responses were sustained overtime, with a median duration of response of 16.9 months.

EGFR inhibitors (erlotinib, cetuximab) were used in 7 patients from our series. The rationale for their use relies on the alteration of the *EGFR* gene in oral leucoplakia at risk of malignant transformation (30) and by overexpression of EGFR in 25% of verrucous hyperplasias, 54% of verrucous carcinomas, 40% of well-differentiated squamous cell carcinomas, and 100% of moderately to poorly differentiated squamous cell carcinomas (31). By blocking the effects of EGFR receptor activation, EGFR inhibitors lead to tumor growth inhibition. Although we found no previous report of EGFR inhibitors for treating PVL, this therapeutic option led to responses in 5 out of 7 patients in our series, including 2 cases in association with local treatment. Among the 5 responders, 3 had an initial histology of verrucous carcinoma and 2 of verrucous hyperplasia; among the non-responders, one had an initial histology of verrucous carcinoma and the other of verrucous hyperplasia; all patients had malignant transformation. Efficacy of EGFR inhibitors was sustained over time with a median duration of response of 17.3 months. The treatment was well tolerated with only one case of treatment discontinuation because of toxicity.

One limitation of our study is the heterogeneity of the spectrum of PVL lesions (hyperkeratosis, verrucous hyperplasia, verrucous carcinoma, squamous cell carcinoma) included in the analysis. Given the dynamic course of PVL, different developmental stages of the disease can be observed at the same time in the same patient, making it difficult to segment this continuum to assess treatment efficacy (32). In order to increase homogeneity of included patients, we based the positive diagnosis of LPV on anatomo-clinical criteria of Cerero (10). These criteria are the most frequently used in the literature, as they do not require long-term follow up of patients by contrast with Carrard's criteria (11) and are more specific than Villa's criteria (12). However, we can hypothesize that therapeutic effectiveness may depend on the different stages of the disease. Given the pathophysiology of each treatment, retinoids may be more effective in early-stage hyperkeratotic PVL, while proliferative stages may be more responsive to high dose anti-neoplastic methotrexate. Similarly, lesions undergoing malignant transformation might acquire mutations that make them more sensitive to EGFR inhibitors. We did not observe any efficacy of PD-1 inhibitors or cytotoxic chemotherapies in our series, which may be related to more advanced stages of disease in these patients, although the small number of cases does not allow any definitive conclusion.

One other limitation is the lack of a standardized measurement tool for PVL lesions. In our study, we defined treatment efficacy by its ability to reverse the expected progression of PVL, therefore reducing PVL lesions. We considered stable disease (SD) to be a treatment failure, as this outcome does not counter the natural history of the disease and is merely a stage before progression. The RECIST scale

(Response Evaluation Criteria in Solid Tumors), which is the reference standard for cancer treatment evaluation, is usually not applicable in PVL because of the absence of measurement by imaging, as patients' follow-up is primarily based on clinical evaluation. This challenge has been previously underlined by others, especially in the setting of conducting a meta-analysis (18). In previous studies assessing systemic therapies in PVL (**Supplemental Table 1**), responses to treatments had distinct definitions. In the study by Karagozoglu *et al.* (19), CR was defined as a tumor reduction of more than 50%, PR as a tumor reduction of less than 50%, and SD as a regression of less than 10%. According to Wu *et al.* (20), CR was considered as the absence of tumor for 4 weeks, PR as a tumor reduction of more than 50%, and PD as a tumor regression of less than 50% or an increase in size. Treatment regimens were also heterogeneous (various doses, route of administration, treatment durations, combinations). Additionally, in our study, a local treatment was combined to the systemic drug in 8 cases, including 5 patients with a PR, which may overestimate the efficacy of the systemic treatment.

Despite such limitations, we report the largest series reporting the efficacy of systemic therapies in the spectrum of LPV. Although limited by the heterogeneity in disease stages and treatment regimens, and probably selecting patients with a more aggressive disease course, we found that retinoids allowed only low number of partial and short-lived response, while methotrexate and EGFR inhibitors, probably due to their anti-proliferative effects, appeared as the most efficient therapies in such condition, with at least 50% of responders, rather sustained response over time, and few discontinuation because of toxicity.

ACKNOWLEDGEMENTS

This study was funded by GEMUB. The authors declare no conflicts of interest associated with this work. Acknowledgment to Dr Jebrane Bouaoud for his participation in the data collection.

REFERENCES

1. Warnakulasuriya S, Johnson NW, van der Waal I. Nomenclature and classification of potentially malignant disorders of the oral mucosa. *J Oral Pathol Med.* 2007 Nov;36(10):575-80. doi: 10.1111/j.1600-0714.2007.00582.x. PMID: 17944749.
2. Hansen LS, Olson JA, Silverman S Jr. Proliferative verrucous leukoplakia. A long-term study of thirty patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1985 Sep;60(3):285-98. doi: 10.1016/0030-4220(85)90313-5. PMID: 3862042.
3. Ottavioli A, Campana F, Catherine JH, Massereau E, Del Grande J, Ordioni U. Leucoplasie verruqueuse proliférative : trois observations et revue de la littérature [Proliferative verrucous leukoplakia: Three cases and literature review]. *Ann Dermatol Venereol.* 2016 Mar;143(3):187-96. French. doi: 10.1016/j.annder.2015.12.010. Epub 2016 Jan 29. PMID: 26832120.
4. Torrejon-Moya A, Jané-Salas E, López-López J. Clinical manifestations of oral proliferative verrucous leukoplakia: A systematic review. *J Oral Pathol Med.* 2020 May;49(5):404-408. doi: 10.1111/jop.12999. Epub 2020 Feb 9. PMID: 31990082.
5. Afkhami M, Maghami E, Gernon TJ, Villaflor V, Bell D. Wolf in sheep's clothing - Oral proliferative verrucous leukoplakia: Progression with longitudinal molecular insights. *Ann Diagn Pathol.* 2023 Apr;63:152104. doi: 10.1016/j.anndiagpath.2023.152104. Epub 2023 Jan 6. PMID: 36640643.
6. Lafuente Ibáñez de Mendoza I, Lorenzo Pouso AI, Aguirre Urizar JM, Barba Montero C, Blanco Carrión A, Gándara Vila P, Pérez Sayáns M. Malignant development of proliferative verrucous/multifocal leukoplakia: A critical systematic review, meta-analysis and proposal of diagnostic criteria. *J Oral Pathol Med.* 2022 Jan;51(1):30-38. doi: 10.1111/jop.13246. Epub 2021 Oct 13. PMID: 34558734.
7. Abadie WM, Partington EJ, Fowler CB, Schmalbach CE. Optimal Management of Proliferative Verrucous Leukoplakia: A Systematic Review of the Literature. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2015 Oct;153(4):504-11. doi: 10.1177/0194599815586779. Epub 2015 Jun 4. PMID: 26044786.
8. Batsakis JG, Suarez P, el-Naggar AK. Proliferative verrucous leukoplakia and its related lesions. *Oral Oncol.* 1999 Jul;35(4):354-9. doi: 10.1016/s1368-8375(99)00007-x. PMID: 10645398.
9. Iocca O, Sollecito TP, Alawi F, Weinstein GS, Newman JG, De Virgilio A, Di Maio P, Spriano G, Pardiñas López S, Shanti RM. Potentially malignant disorders of the oral cavity and oral dysplasia: A systematic review and meta-analysis of malignant transformation rate by subtype. *Head Neck.* 2020 Mar;42(3):539-555. doi: 10.1002/hed.26006. Epub 2019 Dec 5. PMID: 31803979.
10. Cerero-Lapiedra R, Baladé-Martínez D, Moreno-López LA, Esparza-Gómez G, Bagán JV. Proliferative verrucous leukoplakia: a proposal for diagnostic criteria. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2010 Nov 1;15(6):e839-45. PMID: 20173704.
11. Carrard VC, Brouns ER, van der Waal I. Proliferative verrucous leukoplakia; a critical appraisal of the diagnostic criteria. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2013 May 1;18(3):e411-3. doi: 10.4317/medoral.18912. PMID: 23524439; PMCID: PMC3668865.
12. Villa A, Menon RS, Kerr AR, De Abreu Alves F, Guollo A, Ojeda D, Woo SB. Proliferative leukoplakia: Proposed new clinical diagnostic criteria. *Oral Dis.* 2018 Jul;24(5):749-760. doi: 10.1111/odi.12830. Epub 2018 May 2. PMID: 29337414.
13. Thomson PJ, Goodson ML, Smith DR. Potentially malignant disorders revisited-The lichenoid lesion/proliferative verrucous leukoplakia conundrum. *J Oral Pathol Med.* 2018 Jul;47(6):557-565. doi: 10.1111/jop.12716. Epub 2018 Apr 29. PMID: 29663518.
14. Yan Y, Li Z, Tian X, Zeng X, Chen Q, Wang J. Laser-assisted photodynamic therapy in proliferative verrucous oral leukoplakia. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2022 Sep;39:103002. doi: 10.1016/j.pdpdt.2022.103002. Epub 2022 Jul 6. PMID: 35809828.

15. Wang F, Shi Y, Dong Y, Liu T, Dan H, Wang J, Zeng X. Photodynamic therapy combined with laser drilling successfully prevents the recurrence of refractory oral proliferative verrucous leukoplakia. *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 2021 Dec;36:102564. doi: 10.1016/j.pdpdt.2021.102564. Epub 2021 Oct 3. PMID: 34610431.
16. Mohiuddin JJ, Shanti RM, Alawi F, Chang BM, Marcel J, Taunk NK, Lukens JN. High-Dose-Rate Brachytherapy for Primary Treatment of Refractory Proliferative Verrucous Leukoplakia of the Hard Palate. *Cureus*. 2021 Jun 16;13(6):e15696. doi: 10.7759/cureus.15696. PMID: 34277283; PMCID: PMC8285093.
17. Poveda-Roda R, Bagan JV, Jiménez-Soriano Y, Díaz-Fernández JM, Gavalda-Esteve C. Retinoids and proliferative verrucous leukoplakia (PVL). A preliminary study. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2010 Jan 1;15(1):e3-9. doi: 10.4317/medoral.15.e3. PMID: 19680182.
18. Proaño-Haro A, Bagan L, Bagan JV. Recurrences following treatment of proliferative verrucous leukoplakia: A systematic review and meta-analysis. *J Oral Pathol Med*. 2021 Sep;50(8):820-828. doi: 10.1111/jop.13178. Epub 2021 Apr 13. PMID: 33765364.
19. Karagozoglu KH, Buter J, Leemans CR, Rietveld DH, van den Vijfeijken S, van der Waal I. Subset of patients with verrucous carcinoma of the oral cavity who benefit from treatment with methotrexate. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2012 Sep;50(6):513-8. doi: 10.1016/j.bjoms.2011.09.011. Epub 2011 Oct 14. PMID: 22000636.
20. Wu CF, Chen CM, Shen YS, Huang IY, Chen CH, Chen CY, Shieh TY, Sheen MC. Effective eradication of oral verrucous carcinoma with continuous intraarterial infusion chemotherapy. *Head Neck*. 2008 May;30(5):611-7. doi: 10.1002/hed.20751. PMID: 18098309.
21. Sheen MC, Sheu HM, Lai FJ, Lin SD, Wu CF, Wang YW, Lan CC. A huge verrucous carcinoma of the lower lip treated with intra-arterial infusion of methotrexate. *Br J Dermatol*. 2004 Sep;151(3):727-9. doi: 10.1111/j.1365-2133.2004.06139.x. PMID: 15377380.15.
22. De Keukeleire S, De Meulenaere A, Deron P, Huvenne W, Frédéric D, Bouckenooghe O, Ferdinande L, Creytens D, Rottey S. Verrucous hyperplasia and verrucous carcinoma in head and neck: use and benefit of methotrexate. *Acta Clin Belg*. 2021 Dec;76(6):487-491. doi: 10.1080/17843286.2020.1752455. Epub 2020 Apr 11. PMID: 32279645.
23. Lee CN, Huang CC, Lin IC, Lee JY, Ou CY, Wong TW. Recalcitrant lip verrucous carcinoma successfully treated with acitretin after carbon dioxide laser ablation. *JAAD Case Rep*. 2018 Jun 12;4(6):576-578. doi: 10.1016/j.jdc.2018.02.002. PMID: 29998178; PMCID: PMC6038266.
24. Risse L, Négrier P, Dang PM, Bedane C, Bernard P, Labrousse F, Bonnetblanc JM. Treatment of verrucous carcinoma with recombinant alfa-interferon. *Dermatology*. 1995;190(2):142-4. doi: 10.1159/000246664. PMID: 7727836.
25. Tanaka J, Yoshida K, Takahashi M, Suzuki M. [A case of verrucous carcinoma of the tongue, effectively treated with preoperative chemotherapy (UFT, CDDP, PEP) and irradiation]. *Gan To Kagaku Ryoho*. 1992 Apr;19(4):525-7. Japanese. PMID: 1373049.
26. Yamamoto G, Oshitani T, Shiraishi T, Takigami K, Kitamura K, Sawatari S, Mori M, Yamaguchi Y, Hyo Y, Yoshitake K. [A case of verrucous carcinoma showing a good partial response by C.P.E. (CDDP, PEP, etoposide) chemotherapy]. *Gan To Kagaku Ryoho*. 1992 Jan;19(1):111-3. Japanese. PMID: 1370366.
27. Jaouen F, Tessier MH, Vaillant L, Azib-Meftah S, Misery L, Bénétou N, Delaporte E, Kaddour A, Ingen-Housz-Oro S, Nahon S, Masson-Regnault M, Sibaud V, Fricain JC, Bessis D, Girard C, Samimi M. Response to systemic therapies in granulomatous cheilitis: Retrospective multicenter series of 61 patients. *J Am Acad Dermatol*. 2022 Mar;86(3):667-669. doi: 10.1016/j.jaad.2021.02.047. Epub 2021 Feb 20. PMID: 33621604.
28. Louisy A, Rochefort J, Plantier F, Kervarrec T, Quilhot P, Godeau SA, Vigarios E, Misery L, Boisrame S, Bernardeschi C, Tessier MH, Regnault MM, Dauendorffer JN, Le Roux-Villet C,

- Picard A, Garnier M, De Metz SM, Husson C, Beneton N, Vaillant L, Fricain JC, Samimi M. « Plasma cell gingivitis » encompasses multiple entities: a retrospective series of 37 cases. *Eur J Dermatol*. 2023 Apr 1;33(2):109-120. doi: 10.1684/ejd.2023.4452. PMID: 37431113.
29. Alabdulaaly L, Villa A, Chen T, Kerr A, Ross N, Abreu Alves F, Guollo A, Woo SB. Characterization of initial/early histologic features of proliferative leukoplakia and correlation with malignant transformation: a multicenter study. *Mod Pathol*. 2022 Aug;35(8):1034-1044. doi: 10.1038/s41379-022-01021-x. Epub 2022 Feb 19. PMID: 35184151.
 30. Jäwert F, Fehr A, Öhman J, Stenman G, Kjeller G. Recurrent copy number alterations involving EGFR, CDKN2A, and CCND1 in oral premalignant lesions. *J Oral Pathol Med*. 2022 Jul;51(6):546-552. doi: 10.1111/jop.13303. Epub 2022 May 20. PMID: 35488777; PMCID: PMC9546103.
 31. Wu M, Putti TC, Bhuiya TA. Comparative study in the expression of p53, EGFR, TGF-alpha, and cyclin D1 in verrucous carcinoma, verrucous hyperplasia, and squamous cell carcinoma of head and neck region. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*. 2002 Dec;10(4):351-6. doi: 10.1097/00129039-200212000-00011. PMID: 12607604.
 32. Gante J, Dubuc A, Laurencin-Dalieux S, Cousty S. Proliferative Verrucous Leukoplakia: An Update. *Austin J Dermatolog*. 2023; 10(2): 1109.

TABLES

Table 1. Characteristics of the 25 included patients

Age at diagnosis (years) (median, Q1-Q3)	70 (65-80)
Female sex** (n, %)	13 (52.0)
Non-smoking ** (n, %)	19 (76.0)
Non-alcohol intake (n, %)	24 (96.0)
WHO Performance status 0-1 at diagnosis (n, %)	24 (96.0)
More than 2 different oral sites* (n, %)	19 (76.0)
Location (n, %)	
- Gingiva	17 (68.0)
- Buccal mucosa	13 (52.0)
- Palate	12 (48.0)
- Tongue	6 (24.0)
- Floor	3 (12.0)
- Posterior	3 (12.0)
Lesion occupies > 3 cm when adding up all the affected areas** (n, %)	19 (76.0)
Verrucous area * (n, %)	25 (100.0)
Disease kinetics	
Extension* (n, %)	23 (92.0)
Evolution > 5 years** (n, %)	8 (32.0)
Histological characteristics on initial biopsy* (n, %)	
- Hyperkeratosis	2 (8.0)
- Verrucous hyperplasia	13 (52.0)
- Verrucous carcinoma	9 (36.0)
- Squamous cell carcinoma	2 (8.0)
- Proliferative verrucous leukoplakia / oral florid proliferation unspecified	1 (4.0)
Carcinomatous transformation (n, %)	19 (76.0)
Time between diagnosis and transformation (years) (median, Q1-Q3)	2.4 (0.9-3.4)
Histological type: Squamous cell carcinoma (n, %)	12/19 (63.2)
Verrucous carcinoma (n, %)	7/19 (36.8)
TNM stage: Localized T1-T2 (n, %)	11/19 (57.9)
Localized T3-T4 (n, %)	3/19 (15.8)
Regional lymph node involvement (n, %)	5/19 (26.3)
Distant metastases (n, %)	0/19 (0.0)
Local treatment(s) before systemic agent (n, %)	
o <i>Surgery</i>	15 (60.0)
o <i>Local retinoid acid</i>	7 (28.0)
o <i>CO2 laser</i>	4 (16.0)
o <i>Radiotherapy</i>	3 (12.0)
o <i>Photodynamic therapy</i>	1 (4.0)
- No treatment	8 (32.0)
- One local treatment	8 (32.0)
- At least two local treatments	9 (36.0)
- Response (partial or complete) to local treatment	19/30 (63.3)
- Relapse after local treatment*	19/19 (100.0)

Major and minor** diagnostic criteria according to Cerero et al. (2010) (10)*

Table 2. Characteristics of the 42 lines of systemic therapies

Drug	No. of lines (n=42)	Dosage and route of administration	Associated local treatment	Response rates (% , 95% CI)	CR rates (% , 95% CI)	Duration of response (months, median, Q1-Q3)	Relapse rates (% , 95% CI)	Reasons for treatment discontinuation
MONOTHERAPY (9 molecules)								
Retinoids - acitretin (n=15) - etretinate (n=1)	16	30-50 mg QD PO (n=3) 20-25 mg QD PO (n=9) 10 mg QD PO (n=4) 35mg/day orally (n=1)	Surgery (n=1) CO2 laser (n=1)	37.5% (95%CI 13.8-61.2)	0.0% (95%CI 0.0-0.0)	6.2 (4.5-10.6)	66.7% (95%CI 28.9-100.0)	Toxicity (n=3) Inefficacy (n=10) Other reasons (n=1) Ongoing (n=2)
MTX	8	40 mg/ m ² QW IV (n=3) 15 mg QW SC (n=1) 5-25 mg QW PO (n=4)	Surgery (n=1)	50.0% (95%CI 15.4-84.6)	25.0% (95%CI 0.0-55.0)	16.9 (9.7-19.0)	75.0% (95%CI 32.6-100.0)	Toxicity (n=2) Inefficacy (n=4) Other reasons (n=1) End of treatment (n=1)
EGFRi - erlotinib (n=6) - cetuximab (n=1)	7	150 mg QD PO (n=4) 50 mg QD PO (n=2) 400 mg/m ² on day 1, then 250 mg/m ² QW (n=1)	Surgery (n=1) IL-MTX (n=1) RT (n=1)	71.4% (95%CI 38.0-100.0)	0.0% (95%CI 0.0-0.0)	17.3 (10.9-56.9)	100.0% (95%CI 100.0-100.0)	Toxicity (n=1) Inefficacy (n=5) End of treatment (n=1)
PD-1 inhibitors - nivolumab (n=1) - cemiplimab (n=1)	2	225 mg Q2W IV (n=1) 350 mg Q3W IV (n=1)	Surgery (n=1)	0.0% (95%CI 0.0-0.0)	0.0% (95%CI 0.0-0.0)	NA	NA	Inefficacy (n=1) Loss of follow up (n=1)
Chemotherapies - cisplatin(n=1) - paclitaxel (n=1)	2	100 mg/ m ² QW IV (n=1) Missing data (n=1)	RT (n=1)	0.0% (95%CI 0.0-0.0)	0.0% (95%CI 0.0-0.0)	NA	NA	Inefficacy (n=1) Loss of follow up (n=1)
COMBINED THERAPIES (5 combinations)								
Acitretin + MTX	2	10 mg QW SC // 10 mg QD PO (n=1) 12.5 mg QW PO // 25mg QD PO (n=1)		50.0% (95%CI 0.0-100.0)	0.0% (95%CI 0.0-0.0)	13.7 (13.7-13.7)	NA	Toxicity (n=1) Other reasons (n=1)
Chemotherapies + EGFRi - cetuximab + carboplatin (n=2) - cetuximab + paclitaxel + carboplatin (n=1)	3	Missing data (n=2) 400 // 80 // 2000 mg/m ² Day 1, then 25 250 // 80 // 2000 mg/m ² QW IV (n=1)		0.0% (95%CI 0.0-0.0)	0.0% (95%CI 0.0-0.0)	NA	NA	Other reasons (n=2) Loss of follow up (n=1)
Acitretin + apremilast	1	30 mg QD PO // 25 mg QD PO (n=1)		0.0% (95%CI 0.0-0.0)	0.0% (95%CI 0.0-0.0)	NA	NA	Inefficacy (n=1)
Polychemotherapies - carboplatin + paclitaxel	1	AUC 1.5 // 60 mg/ m ² QW IV (n=1)		0.0% (95%CI 0.0-0.0)	0.0% (95%CI 0.0-0.0)	NA	NA	Toxicity (n=1)

MTX, methotrexate ; EGFRi, epidermal growth factor receptor inhibitors ; PD-1, programmed cell death 1; PO, orally; SC, subcutaneous; IV, intraveinuous ; AUC, area under the concentration-time curve ; QD, every day; QW every week, Q2W every 2 weeks; Q3W, every 3 weeks; IL, intra-lesional ; RT, radiotherapy ; CR, complete response ; NA, not applicable; CI, confidence interval

FIGURE LEGENDS

Figure 1. Representative clinical pictures of included patients. A.1 77-year-old man with extensive erythematous warty lesions on soft palate and glossopalatine arch. A.2. Same patient, extensive lesions three years later. B. 77-year-old woman with exophytic leucoplakia involving the tongue, mouth floor, and gingiva. C. 88-year-old woman with exophytic leucoplakia involving the hard palate and gingiva. D1 83-year-old man with leucoplakia involving the attached gingiva, with progressive extension and warty appearance during follow up (D2 and D3). E. A 77-year-old woman with papillomatous erythematous and white plaques involving the whole oral mucosa.

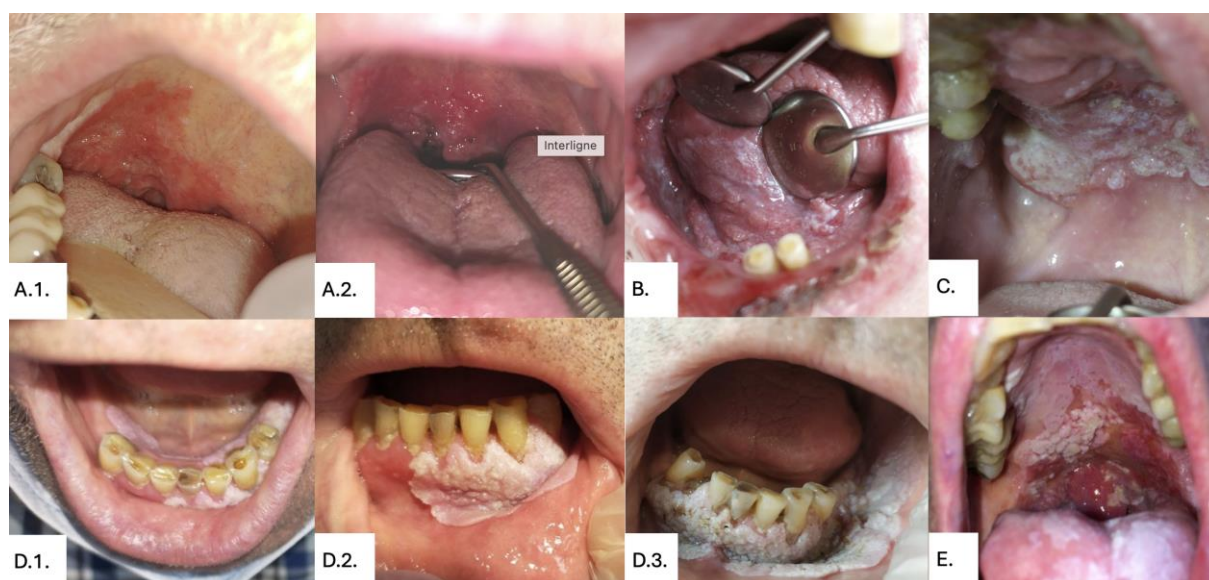


Figure 2. Responses to systemic treatments

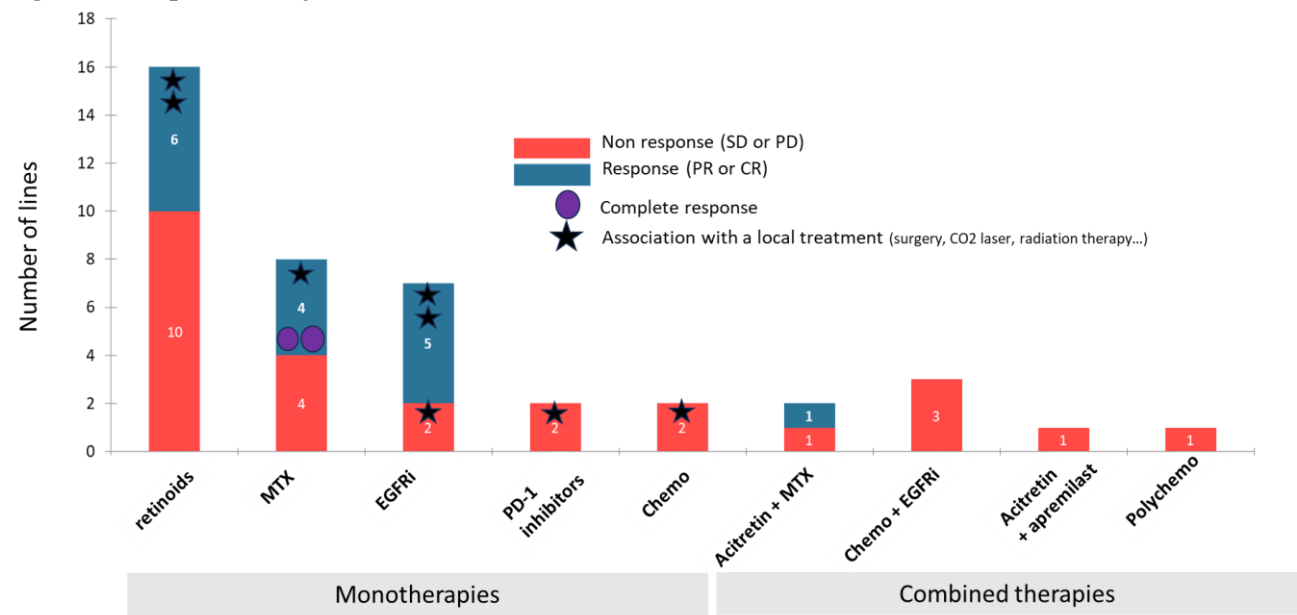
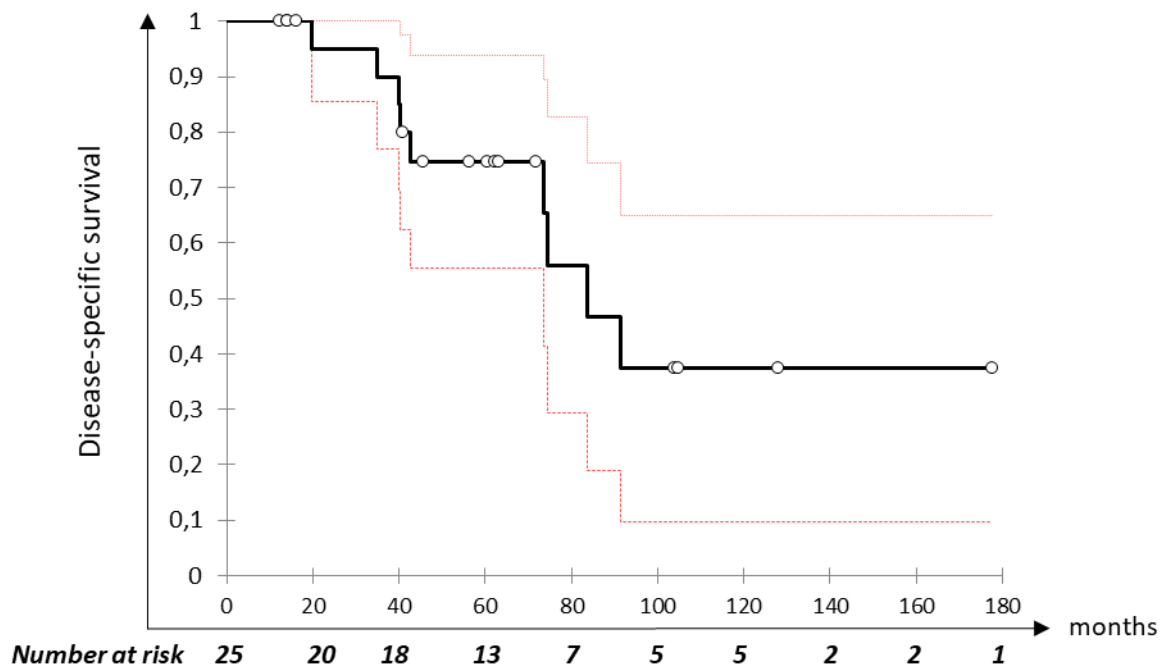


Figure 3. DSS of the cohort. Dotted lines represent 95% confidence intervals.



Supplemental Table 1. Literature review of systemic treatments in PLV

Molecule	First author, year, country (reference)	Type of study	Number of patients	Type of lesion	Dosage and administration	Résultats			
						CR (n, %)	PR (n, %)	SD (n, %)	PD (n, %)
Methotrexate	Karagozoglu, 2012, Netherlands (19)	Retrospective case series	12	Verrucous carcinoma	1970's: IA (n=1). 1980's: 25 mg 2 BIW IM (n=4). 1990-2000's: 40-60 mg/ m ² QW IV (n=7).	7/12, 58,3% 3/4, 75% 4/7, 57,1%	4/12, 33,3% 1/1, 100% 1/4, 25% 2/7, 28,6%	1/12, 8,3% 1/7, 14,3%	
Methotrexate	Wu, 2008, Taiwan (20)	Open-label prospective study	15	Verrucous carcinoma	50 mg QD IA; on average 7.5 days. + Bolus 25 mg QW IA; on average 10 weeks.	15/15, 100%			
Methotrexate	Sheen, 2004, Taiwan (21)	Case report	1	Verrucous carcinoma	50 mg QD IA for 11 days then 50 mg QD IA for 5 days.	1/1, 100%			
Methotrexate	De Keukeleire, 2021, Belgium (22)	Retrospective case series	4	Verrucous hyperplasia, verrucous carcinoma	60 mg/m ² QW or BIW IV.	3/4, 75%	1/4, 25%		
Retinoids	Poveda-Roda, 2010, Spain (17)	Blinded prospective study	12	PVL	25 mg QD, on average 5.4 months.		6/12, 50%	1/12, 8%	5/12, 42%
Retinoids	Lee, 2018, Taiwan (23)	Case report	1	Verrucous carcinoma	20 mg QD for 7 days, then 30 mg QD		1/1, 100%		
Interferon alpha	Risse, 1995, France (24)	Case report	1	Verrucous carcinoma	5 MUI TIW SC for 3 weeks.			1, 100%	
Chemotherapy	Tanaka, 1992, Japan (25)	Case report	1	Verrucous carcinoma	UFT, CDDP, PEP.	1/1, 100%			
Chemotherapy	Yamamoto, 1992, Japan (26)	Case report	1	Verrucous carcinoma	CDDP, PEP, etoposide		1/1, 100%		

IA, intra-arterial; QW, weekly; BIW, twice a week; TIW, three times a week; QD, once a day; SC, subcutaneous; IM, intramuscular; IV, intravenous; MUI, millions of units; UFT, tegafur/uracile; CDDP, cis-diamminedichloroplatine; PEP, PEP-therapy = peptides-targeted therapy; CR, complete response; PR, partial response; SD, stable disease; PD, progressive diseases

ANNEXES

Annexe 1. Fiche de recueil.

Fiche de recueil : Leucoplasie proliférative verruqueuse et traitements systémiques

1) Caractéristiques démographiques :

- Sexe : ☐ Homme ☐ Femme
- Année de naissance (AAAA) : _____
- Antécédent de tabagisme : ☐ Oui ☐ Non
- Antécédent d'éthylisme : ☐ Oui ☐ Non
- OMS au moment du diagnostic : ☐ 4 ☐ 3 ☐ 2 ☐ 1 ☐ 0
(0 = activité normale ; 1 = restreint pour des activités physiques importantes ; 2 = alité pendant moins de 50 % de son temps ; 3 = passe plus de 50 % de son temps au lit ou dans une chaise ; 4 = confiné au lit)

2) Date de diagnostic (date de la première biopsie) (JJ/MM/AAAA) : ____ / ____ / ____

3) Critères diagnostiques :

- Histologie initiale : ☐ Hyperkératose ☐ Hyperplasie verruqueuse ☐ Carcinome verruqueux ☐ Carcinome épidermoïde
- ☐ « Leucoplasie proliférative verruqueuse / Prolifération orale floride » sans précision.

- Localisation (cocher plusieurs cases si plusieurs lésions) :

- ☐ Unifocal ☐ Multifocal
- ☐ Gencive maxillaire ☐ Gencive mandibulaire ☐ Joues ☐ Palais dur ☐ Palais mou ☐ Dos de la langue
- ☐ Bord de la langue ☐ Plancher de la bouche ☐ Lèvre supérieure ☐ Lèvre inférieure
- ☐ Autres, précisez : _____

- Surface :

- Toutes confondues : ☐ < 3 cm² ☐ > 3 cm² ☐ Non estimable
- Au moins une lésion > 4 cm de grand axe : ☐ Oui ☐ Non

- Surface verruqueuse / papillomateuse : ☐ Oui ☐ Non

- Durée de la maladie : Évolution sur plus de 5 ans : ☐ Oui ☐ Non

- Évolution de la lésion vers l'extension : ☐ Oui ☐ Non

4) Transformation en carcinome :

- ☐ Oui, date ((JJ/MM/AAAA) de la biopsie) : ____ / ____ / ____ ;
si oui : ☐ Carcinome verruqueux ☐ Carcinome épidermoïde
- ☐ Non

- Stade TNM si transformation maligne : _____

5) Traitements ANTERIEURS au traitement systémique :

- Traitement chirurgical : ☐ Oui ☐ Non // Efficace : ☐ Oui ☐ Non // Récidive : ☐ Oui ☐ Non
- Laser CO2 : ☐ Oui ☐ Non // Efficace : ☐ Oui ☐ Non // Récidive : ☐ Oui ☐ Non
- Photothérapie dynamique : ☐ Oui ☐ Non // Efficace : ☐ Oui ☐ Non // Récidive : ☐ Oui ☐ Non
- Acide rétinoïque local : ☐ Oui ☐ Non // Efficace : ☐ Oui ☐ Non // Récidive : ☐ Oui ☐ Non
- Radiothérapie : ☐ Oui ☐ Non // Efficace : ☐ Oui ☐ Non // Récidive : ☐ Oui ☐ Non
- Autres : _____ // Efficace : ☐ Oui ☐ Non // Récidive : ☐ Oui ☐ Non
- Aucun : ☐ Oui

6) Données pronostiques

- Date des dernières nouvelles (JJ/MM/AAAA) : ____ / ____ / ____

- Décès :

- ☐ Oui (JJ/MM/AA) : ____ / ____ / ____ ; si oui, lié à la leucoplasie proliférative verruqueuse ? ☐ Oui ☐ Non
- ☐ Non

7) Traitements systémiques

RC = Réponse Complète : Disparition de toutes les lésions

RP = Réponse Partielle : Diminution d'au moins 30 % des lésions

PD = Progression de la maladie : Augmentation d'au moins 20 % des lésions

SD = Stabilité de la maladie : Ni de diminution suffisante pour une RP, ni d'augmentation suffisante pour une PD

1ère ligne (nom de la molécule) : _____

Posologie maximale et voie d'administration : _____

Date de début (JJ/MM/AAAA) : ____ / ____ / ____

Traitements associés (chirurgie, laser...) : _____

Meilleure réponse observée* : ☐ RC ☐ RP ☐ SD ☐ PD

Date de meilleure réponse observée (JJ/MM/AAAA) : ____ / ____ / ____

Si réponse, date de rechute/progression (JJ/MM/AAAA) : ____ / ____ / ____

Effets indésirables notables (précisez) : _____

Suspension de traitement pour effets secondaires : ☐ Oui ☐ Non

Date d'arrêt (JJ/MM/AAAA) : ____ / ____ / ____

Motif d'arrêt : _____

Commentaires libres : _____

2ème ligne (nom de la molécule) : _____

Posologie maximale et voie d'administration : _____

Date de début (JJ/MM/AAAA) : ____ / ____ / ____

Traitements associés (chirurgie, laser...) : _____

Meilleure réponse observée* : ☐ RC ☐ RP ☐ SD ☐ PD

Date de meilleure réponse observée (JJ/MM/AAAA) : ____ / ____ / ____

Si réponse, date de rechute/progression (JJ/MM/AAAA) : ____ / ____ / ____

Effets indésirables notables (précisez) : _____

Suspension de traitement pour effets secondaires : ☐ Oui ☐ Non

Date d'arrêt (JJ/MM/AAAA) : ____ / ____ / ____

Motif d'arrêt : _____

Commentaires libres : _____

3ème ligne (nom de la molécule) : _____

Posologie maximale et voie d'administration : _____

Date de début (JJ/MM/AAAA) : ____ / ____ / ____

Traitements associés (chirurgie, laser...) : _____

Meilleure réponse observée* : ☐ RC ☐ RP ☐ SD ☐ PD

Date de meilleure réponse observée (JJ/MM/AAAA) : ____ / ____ / ____

Si réponse, date de rechute/progression (JJ/MM/AAAA) : ____ / ____ / ____

Effets indésirables notables (précisez) : _____

Suspension de traitement pour effets secondaires : ☐ Oui ☐ Non

Date d'arrêt (JJ/MM/AAAA) : ____ / ____ / ____

Motif d'arrêt : _____

Commentaires libres : _____

Possibilité d'envoyer les comptes-rendus de consultation / hospitalisation / histologiques (anonymisés).

2/2

Annexe 2. Lettre d'information de la recherche et formulaire d'opposition à l'utilisation des données de santé pour la recherche.

LETTRE D'INFORMATION DE LA RECHERCHE

Efficacité des traitements systémiques dans la leucoplasie proliférative verruqueuse

Coordonnateur de la recherche :

*Pr Mahtab Samimi
Service de Dermatologie
CHRU de TOURS
Téléphone : +33(0)2 47 47 46 25*

Madame, Monsieur,

Vous êtes invité(e) à participer à une recherche intitulée : « **Efficacité des traitements systémiques dans la leucoplasie proliférative verruqueuse** »

Le Groupe d'Etudes de la Muqueuse Buccale (GEMUB) est un réseau de médecins et chercheurs de spécialité médicale (dermatologues, chirurgiens oraux, stomatologues, chirurgiens maxillofaciaux) et de spécialité odontologique, qui sont spécialisés dans la prise en charge des pathologies dermatologiques de la muqueuse buccale. L'objectif de ce réseau est de mieux comprendre ces maladies buccales et d'améliorer leur prise en charge, tout en harmonisant et coordonnant leur prise en charge sur le plan national.

Dans le cadre des travaux, les médecins de ce réseau collectent des données de santé des patients ayant eu des maladies buccales du spectre de la leucoplasie proliférative verruqueuse (hyperkératose, hyperplasie verruqueuse, carcinome verruqueux, carcinome épidermoïde) afin d'analyser leurs caractéristiques et l'efficacité des traitements entrepris au cours de la prise en charge. Ces travaux sont utiles pour améliorer la prise en charge des maladies rares, pour lesquelles les connaissances actuelles sont limitées.

Vous avez été pris en charge au cours des dernières années pour une maladie buccale appelée « leucoplasie proliférative verruqueuse ». Les données concernant les caractéristiques de la maladie, son évolution, les traitements éventuellement entrepris et leur efficacité, ainsi que les biopsies réalisées, ont été conservées dans votre dossier médical. Sauf opposition de votre part, ces données cliniques et/ou une partie de ce(s) prélèvement(s) pourront être utilisés pour la recherche scientifique plutôt que d'être détruit. Ces recherches seront effectuées dans le respect de la confidentialité.

Prenez le temps de lire les informations contenues dans ce document et de poser toutes les questions qui vous sembleront utiles à sa bonne compréhension. Vous pouvez librement décider de vous opposer à ce que les données et les échantillons qui vous concernent soient utilisés dans le cadre de cette recherche.

QUE SE PASSERA- T-IL SI JE PARTICIPE À LA RECHERCHE ?

Si vous ne vous opposez pas à cette recherche, les données de santé (caractéristiques de la maladie, évolution et efficacité des traitements) ainsi que les biopsies ayant été prélevés dans le cadre de votre prise en charge seront recueillies dans les archives des centres hospitaliers et traitées afin de répondre à l'objectif suivant : étudier l'efficacité des traitements systémique dans la leucoplasie proliférative verruqueuse.

Votre participation ne nécessitera ni visite ni examen supplémentaire par rapport à votre prise en charge habituelle.

En fin d'étude et avec votre accord, vos données médicales anonymisées seront conservées sans limite de temps au CHRU. Elles pourront ainsi être utilisées ultérieurement pour d'autres travaux de recherche portant sur la même thématique.

EST-CE QUE JE PEUX RENONCER A MA PARTICIPATION ?

Votre participation est entièrement volontaire. Vous êtes donc libre de changer d'avis à tout moment et de vous opposer, sans avoir à vous justifier, au traitement de vos données dans le cadre de cette recherche. Votre décision n'aura aucune conséquence sur votre prise en charge.

Dans ce cas, vous devrez avertir le coordonnateur de cette recherche en utilisant le formulaire ci-dessous.

EST-CE QUE MA PARTICIPATION RESTERA CONFIDENTIELLE ?

Dans le cadre de cette recherche, un traitement informatique de vos données de santé va être mis en œuvre pour permettre d'analyser les résultats de la recherche au regard de l'objectif qui vous a été présenté. Ces données seront donc identifiées par un code et les initiales de votre nom et prénom.

Conformément aux dispositions du Règlement (UE) 2016/679 (Loi RGPD), vous disposez à tout moment d'un droit d'accès, de rectification des données. En application des dispositions de l'article L1111-7 du code de la santé publique, vous pouvez accéder directement ou par l'intermédiaire du médecin de votre choix à l'ensemble de vos données médicales. Vous disposez également d'un droit de limitation ou d'opposition au traitement des données. En revanche, s'agissant d'un traitement de données nécessaire à des fins de recherche scientifique (article 17.3.d du Règlement (EU) 2016/679), le droit à l'effacement des données ne pourra pas s'appliquer.

Ces droits peuvent s'exercer auprès du coordonnateur de cette recherche.

Vous avez également la possibilité de saisir le délégué à la protection des personnes de l'établissement (dpo@chu-tours.fr) ou la Commission nationale Informatique et Libertés (CNIL), autorité de protection des données personnelles (<https://www.cnil.fr>).

QUI A APPROUVÉ LA RECHERCHE ?

Les modalités de cette recherche ont été soumises à un Comité d'Ethique qui a notamment pour mission de vérifier les conditions requises pour la protection et le respect de vos droits. La recherche a été déclarée à la CNIL.

QUI POURRAI-JE CONTACTER SI J'AI DES QUESTIONS ?

Le coordonnateur de cette recherche est à votre disposition pour vous fournir toutes informations complémentaires

**FORMULAIRE D'OPPOSITION
A L'UTILISATION DES DONNEES DE SANTE POUR LA RECHERCHE**

**Efficacité des traitements médicamenteux dans la macrochéilite granulomateuse, isolée ou
secondaire à une pathologie.**

Coordonnateur de la recherche :

*Pr Mahtab Samimi
Service de Dermatologie
CHRU de TOURS
Téléphone : +33(0)2 47 47 46 25*

A compléter par la personne qui se prête à la recherche uniquement en cas d'opposition

Coordonnées de la personne se prêtant à la recherche :

Nom :

Prénom :

- ☐ Je m'oppose à l'utilisation de mes données de santé dans le cadre de cette recherche.
☐ Le cas échéant, je m'oppose à l'utilisation de toutes les données recueillies antérieurement.

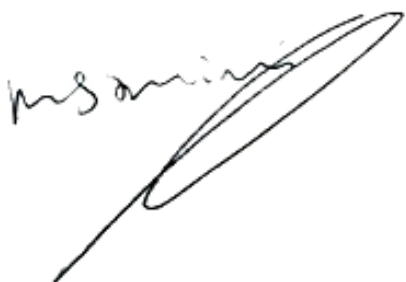
Vous pouvez à tout moment revenir sur votre décision, il vous suffit de prévenir le coordonnateur de cette recherche.

Date : ____ / ____ / ____ *Signature :*

Après avoir complété ce document, merci de le renvoyer à l'adresse suivante :

*Pr Mahtab Samimi
Service de Dermatologie
CHRU de TOURS
ou
par mail au : mahtab.samimi@univ-tours.fr*

Vu, le Directeur de Thèse

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'M. Samir', followed by a large, stylized, elongated loop that extends downwards and to the left.

**Vu, le Doyen
De la Faculté de Médecine de Tours
Tours, le**

HUMBERT Eirynn

49 pages – 2 tableaux – 3 figures – 1 tableau supplémentaire

Résumé :

Introduction : La leucoplasie verruqueuse proliférative (LVP) est une pathologie rare à risque élevé de transformation maligne. Notre objectif était d'évaluer l'efficacité des traitements systémiques sur les lésions du spectre LVP.

Matériel et méthodes : Cette étude rétrospective multicentrique menée au sein du Groupe d'Étude de la Muqueuse Buccale a inclus des patients ayant reçu un traitement systémique pour une LVP. L'efficacité de chaque ligne de traitement était évaluée comme une réponse complète (RC) ou partielle (RP), une stabilité (SD) ou une progression (PD).

Résultats : Parmi 9 hôpitaux français, 25 patients ont été inclus, ayant reçu 42 lignes de traitements systémiques constituées de 11 molécules. Les réponses observées étaient une RC chez 2 patients (4,8%), une RP chez 14 patients (33,3%), une SD chez 16 patients (38,1%), une PD chez 10 patients (23,8%). Les traitements les plus fréquemment administrés étaient les rétinoïdes, le méthotrexate et les inhibiteurs de l'EGFR (EGFRi), qui ont permis une réponse dans 37,5%, 50,0% et 71,4% des cas. Une rechute est survenue chez 12/16 répondeurs (75,0%). Après un suivi médian de 63,2 mois, 36% des patients étaient décédés de la maladie. Le taux de survie spécifique à 5 ans était de 74,7% (IC 95% 55,4-93,9).

Discussion : Les rétinoïdes n'ont permis que peu de réponses et de courte durée. Le méthotrexate et les EGFRi semblaient les thérapies les plus efficaces. L'étude était limitée par l'hétérogénéité des schémas d'administration, l'hétérogénéité des lésions du spectre de LVP et l'absence d'un outil de mesure standardisé.

Conclusions : Cette étude représente la plus grande série rapportant l'efficacité des thérapies systémiques de la LVP. Le méthotrexate et les EGFRi semblent être les thérapies les plus efficaces, mais avec un risque élevé de rechute.

Mots clés : leucoplasie verruqueuse proliférative, carcinome verruqueux, traitement systémique.

Jury :

Président du Jury : Professeur émérite Loïc VAILLANT
Membres du Jury : Dr Zoha MAAKAROUN-VERMESSE
Dr Diane MARCE
Directeur de thèse : Professeur Mahtab SAMIMI

Date de soutenance : 09/10/2024